Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider)

KLINISCHER VERLAUF UND KOMPLIKATIONEN NACH NIERENTRANSPLANTATION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER AKUTEN ABSTOSSUNGSREAKTION

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HEINRICH-PETER HOETZ

1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0101

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider)

KLINISCHER VERLAUF UND KOMPLIKATIONEN NACH NIERENTRANSPLANTATION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER AKUTEN ABSTOSSUNGSREAKTION

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HEINRICH-PETER HOETZ

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität
gez.: Prof. Dr. M. Straßburg

Referent
gez.: Prof. Dr. B. Grabensee

Korreferent
gez.: Priv. Doz. Dr. W. Sandmann

Meinen lieben Eltern
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Fragestellung	1
II.	Patientengut	3
1.	Alter und Geschlecht	3
2.	Grunderkrankung	3
3.	Behandlung mit der chron. Dialyse vor Transplantation	4
4.	Arterielle Hypertonie	5
5.	Nephrektomie vor Transplantation	5
III.	Vorbereitungen zur Transplantation	6
1.	Klinische Voruntersuchungen	6
2.	Immunologische Voruntersuchungen	8
3.	Spezielle Voruntersuchungen zur Verwandtennierentransplantation	11
4.	Dringlichkeitsstufe	12
IV.	Intra- und postoperativer Verlauf	13
1.	Operativ-technisches Vorgehen	13
2.	Intraoperative Komplikationen	13
3.	Grundsätzliches postoperat. Vorgehen	14
4.	Immunsuppressive Therapie und Antibiotikatherapie	15
5.	Postoperative Frühbiopsie	17
6.	Ischämiezeiten	17
7.	Postoperatives Nierenversagen und Hämodialyse nach Transplantation	21
8.	Abstoßungsreaktionen des Transplantates	22
9.	Die Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion	24
10.	Differentialdiagnose der akuten Abstoßungsreaktion	29

Seite

11. HLA-System und akute Abstoßungsreaktionen 30
12. Therapie der akuten Abstoßungsreaktion 30
13. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie 32
14. Komplikationen im Implantationsbereich 36
15. Urologische Komplikationen 39
16. Zweiteingriffe nach Transplantation 40

V. Ergebnisse 43

1. Arterielle Hypertonie 43
2. Anämie 44
3. Transplantat- und Patientenüberlebenszeit 44
4. Todesursachen 46
5. Rehabilitation nach Transplantation 47

VI. Diskussion 48

VII. Zusammenfassung 92

VIII. Literaturverzeichnis 95

I. Einleitung und Fragestellung

Die ersten Tierexperimente zur Beseitigung einer akuten Urämie mittels Nierentransplantation wurden im Jahre 1902 von Ullmann durchgeführt (117). Von der ersten, wenn auch erfolglosen Nierentransplantation beim Menschen (Spender war ein frischverstorbener Patient) berichtete 1936 der russische Chirurg Voronoy (47). Klinische Bedeutung gewann die Nierentransplantation jedoch erst mit den Erfolgen von Hume (1953), Hamburger (1953) und Murray (1954) (47). Im Jahre 1954 führte J. E. Murray in Boston die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen eineiigen Zwillingen durch und bestätigte damit, daß der Transplantationserfolg im wesentlichen von der Immunantwort des Transplantatempfängers abhängt (85, 51).
Um ähnlich gute Transplantationsergebnisse auch bei nicht erbgleichen Spendern und Empfängern zu erzielen, suchte man nach Möglichkeiten zur immunsuppressiven Therapie des Transplantatempfängers.
Als eine Möglichkeit erwies sich die Ganz-Körperbestrahlung, die 1958 in Boston zum ersten Mal bei einer Nierentransplantation zur Anwendung kam (85). Diese Methode wurde jedoch schon bald wegen ihrer geringen Effektivität und der schweren Nebenwirkungen wieder verlassen. Erst die Entdeckung der immunsuppressiven Eigenschaften des 6-Mercaptopurin im Jahre 1959 (110) und seines Metaboliten Azathioprin im Jahre 1961 (22) führten zu einer drastischen Verbesserung der Transplantationsergebnisse. Unter der breiten Anwendung dieser Immunsuppressiva wandelte sich die Nierentransplantation vom klinischen Experiment zur Heilmethode (69).

Heute stellt die Nierentransplantation neben der chron. Dialyse längst ein weltweit anerkanntes und bewährtes Behandlungsverfahren der terminalen Niereninsuffizienz dar.

In Europa wurden bis Ende 1977 45.167 Patienten nur mit der chronischen Dialyse behandelt (48). Innerhalb desselben Zeitraumes wurden in Europa 17.243 Nierentransplantationen bei 15.203 Patienten durchgeführt (14.585 Leichennierentransplantationen und 2.077 Lebendspendertransplantationen). 7.402 der transplantierten Patienten zeigten am 31. 12. 1977 ein funktionierendes Transplantat. Für die Bundesrepublik betrug die Zahl der Patienten mit einem funktionierendem Transplantat am 31. 12. 1977 478 (48). Für die Patienten bedeutet die erfolgreiche Transplantation die wertvollere Lösung, da der erreichbare Rehabilitationsgrad wesentlich besser ist als bei der chronischen Dialyse (27).

In der Universitätsklinik Düsseldorf wurden bis zum 1. März 1979 40 Nierentransplantationen durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist, anhand des kleinen, gut dokumentierten Krankengutes, die Darstellung und Bewertung der verschiedenen Parameter in der Diagnostik und Therapie der akuten Abstoßungsreaktion (ASK). Außerdem sollen die wichtigsten klinischen Komplikationen des postoperativen Verlaufes (mit Ausnahme der Infektionen) aufgezeichnet und hinsichtlich ihrer Ursache und ihrer Vermeidbarkeit analysiert werden.

II. Patientengut

Im Jahre 1968 wurde in der Universität Düsseldorf die erste Nierentransplantation durchgeführt. Seit 1974 erfolgte dann eine kontinuierliche Serie weiterer Transplantationen. Bis zum 1. März 1979 wurden bei 39 Patienten 40 Transplantationen durchgeführt. 31 Patienten erhielten eine Leichenniere, 1 Patient erhielt ein Zweittransplantat, bei 8 Patienten wurden Verwandtennieren übertragen.

1. Alter und Geschlecht

Zum Zeitpunkt der Transplantation lag das mittlere Lebensalter der Patienten bei 32,2 Jahren (Minimum 14, Maximum 50 Jahre). 16 Nierenempfänger waren Frauen, 23 Männer.

2. Grunderkrankung

Tab. 1 zeigt die zur terminalen Niereninsuffizienz führenden Grunderkrankungen.

Tab. 1. Grunderkrankungen, die zur terminalen Niereninsuffizienz führten

Grunderkrankung	Anzahl	%
Glomerulonephritis	20	51,3
mesangioproliferative GN	12	
membrano-proliferative GN	7	
rapid-progressive GN	1	
Pyelonephritis	7	17,9
maligne Nephrosklerose	6	15,4
familiäre Nephronophthise	2	5,1
interstitielle Nephritis	1	2,6
Zystennieren	1	2,6
unbekannt	2	5,1
gesamt	39	100,0

Histologisch wurde die Diagnose bei 23 Patienten (58,9 %) gesichert, davon 19mal durch eine perkutane oder offene Nierenbiopsie und 4mal nach Nephrektomie. Auf die Trennung der malignen Nephrosklerose in eine primäre und in eine sekundäre Form wurde verzichtet, weil sich histologisch vorwiegend sogenannte Spätveränderungen der malignen Nephrosklerose nach BOHLE zeigten.

3. Behandlung mit der chron. Dialyse vor Transplantation

Alle Patienten wurden mit der chronisch intermittierenden Hämodialyse an jeweils 3 Tagen in der Woche bis zu 8 Stunden lang behandelt. Die mittlere Hämodialysedauer bis zur Transplantation betrug 21,2 Monate (Minimum 2 Monate, Maximum 80 Monate) (Tab. 2).
Während 15 Patienten in der Medizinischen Klinik der Universität dialysiert wurden, erfolgte bei 8 anderen Patienten die chronische Dialysebehandlung in anderen Düsseldorfer Krankenhäusern. 15 Patienten befanden sich im Heimdialyseprogramm.

Tab. 2. Hämodialysedauer vor Transplantation

Dialysedauer (Monate)	Patientenzahl
0 - 6	7
6 - 12	8
12 - 24	11
24 - 36	9
36 - 48	1
48 - 60	3
80	1

4. Arterielle Hypertonie

32 der Patienten hatten eine arterielle Hypertonie. In 6 Fällen lag eine maligne Hypertonie vor, die bei 3 Patienten mit Antihypertensiva und der Hämodialyse konservativ behandelt werden konnte und in den anderen 3 Fällen wegen einer mit diesen Maßnahmen nicht zu erzielenden Einstellung der arteriellen Hypertonie zur bilateralen Nephrektomie führte.

5. Nephrektomie vor Transplantation

Bei 4 Patienten wurde vor der Transplantation eine bilaterale Nephrektomie durchgeführt, 3mal wegen einer nicht beherrschbaren malignen Hypertonie, 1mal wegen einer nicht beherrschbaren Urosepsis bei Zystennieren. 3 Patienten wurden aus folgenden Gründen unilateral nephrektomiert: 1mal eine infizierte Niere (Angabe des Patienten), 1mal Ektomie einer Schrumpfniere anläßlich einer offenen Biopsie mit intraoperativer Blutung, 1mal aus uns unbekannter Ursache.

III. Vorbereitungen zur Transplantation

1. Klinische Voruntersuchung

Nach einem festgelegten Voruntersuchungsplan wurden alle Patienten vor der Aufnahme in den sog. Empfängerpool untersucht, insbesondere wurde hierbei auf folgende Untersuchungsergebnisse geachtet:
Klärung der Grunderkrankung. Ausführliche urologische Untersuchung mit Bestimmung der Harnblasenkapazität, Ausschluß von Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege und Entnahme von Blasenspülwasser zur mikrobiologischen Untersuchung, d. h. zum Ausschluß eines Harnwegsinfektes. In regelmäßigen Abständen wurde bei jedem Patienten die Restdiurese/24 Std. bestimmt. Spezifische oder unspezifische Infektionen jeder Genese waren durch regelmäßige Untersuchungen auszuschließen. Ausgeschlossen wurden außerdem tumoröse Erkrankungen. Mit einer röntgenologischen und endoskopischen Diagnostik wurden Magen- und Dünndarmgeschwüre oder Vernarbungen nach abgeheilten Geschwüren diagnostiziert.
Die Liste der erhobenen Labordaten und die Zusammenfassung der notwendigen Labor- und klinischen Daten ist in Tab. 3 aufgeführt.

Als Kontraindikation zur Transplantation haben wir folgende Erkrankungen betrachtet:
Akute und chronische Infektionen. Nicht rekonstruierbare Fehlbildungen der ableitenden Harnwege. Tumorerkrankungen. Irreversible Hochdruckkomplikationen (Herzinfarkt, Apoplexie).

Tab. 3. Zusammenstellung der labor-technischen und klinischen Untersuchungen, denen sich jeder Patient vor Aufnahme in den sog. Empfängerpool unterziehen mußte. Wegen der besonderen Bedeutung sind die urologischen Untersuchungen gesondert aufgeführt

1. Klinische Untersuchungen

Gynäkologischer Status, neurol. Status, Augen-Status, HNO-Status, Zahn-Status, Haut-Status, pulmonologischer Status, Tuberkulintest, kardiologischer Status, Gastroskopie, MDP, Lebergröße, Milzgröße, Lymphknoten, Blutgefäßstatus, Grad der renalen Osteopathie

2. Laboruntersuchungen

BSG, weißes BB, rotes BB, Thrombozyten, Natrium i. S., Kalium i. S., Chlor i. S., Eisen, SGOT, SGPT, alk. Phosphatase, LDH, Fettstoffwechsel, Zuckerstoffwechsel, Harnsäure, E-phorese, Immun-E-phorese, Immunglobuline i. S., Australia-AG, Rheumafaktoren, DNA-AK, Coombstest, Wärme-Kälte-AK, Luesreaktionen, Virusserologie, Gerinnungsstatus, ASL

3. Urologische Untersuchungen

Genitalbefund, Blasenkapazität, vesico-urethr. Reflux, Untersuchung von Blasenspülwasser, Urinstatus, Bestimmung der Restdiurese/24 Std.

2. Immunologische Voruntersuchungen

In Tab. 4 sind die von uns durchgeführten immunologischen Untersuchungen zur Spender-Empfänger-Auswahl zusammengefaßt.

Tab. 4. Spender-Empfänger-Auswahl

---

a) ABO-System
b) HLA-Histokompatibilität
c) MLC-Stimulation (nur bei Lebendspender)
d) Screening auf zytotoxische Antikörper
e) Bluttransfusionen vor Transplantation
f) Aktuelles Crossmatch

a) ABO-System

Voraussetzung war in jedem Fall eine Kompatibilität im A/B/0 Blutgruppensystem. Von der Möglichkeit die Blutgruppe 0 als Universalspender zu verwenden, wurde bei 7 Patienten Gebrauch gemacht. Untergruppen im ABO-System sowie der Rhesusfaktor blieben unberücksichtigt.

b) HLA-Histokompatibilität

Mit der HLA-Typisierung werden bei jedem Patienten die spezifischen Transplantationsantigene identifiziert. Bei den hier vorgestellten Patienten wurden jeweils die zwei Antigene auf dem A- und B-Locus im HLA-System durch serologische Untersuchungen bestimmt. Bei Patienten, die sich in einem guten klinischen Zustand befanden, wurde die Transplantation von möglichst HLA-identischen Nieren angestrebt. Ein sogenanntes full-house-match mit 4 Identitäten im HLA-System zwischen Empfänger und Spender lag bei 9 unserer Patienten vor. Bei 5 Patienten bestand keine Identität im HLA-System.
In Abb. 1 ist die Verteilung der Identitäten zusammengestellt.

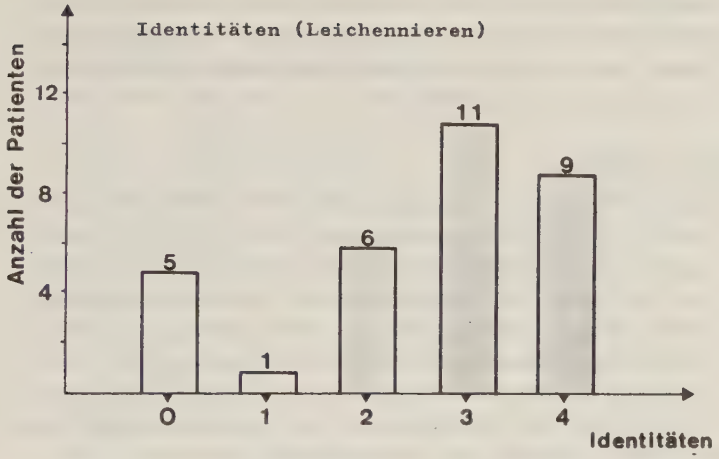

Abb. 1. Identitäten im HLA-System zwischen Empfänger und Spender (n = 32).

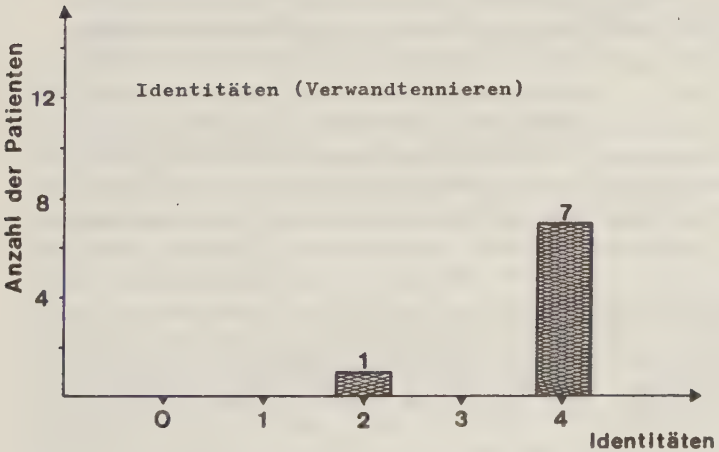

Abb. 2. Identitäten im HLA-System zwischen Empfänger und Spender

Außer bei 1 Patienten, der die Niere seiner Mutter erhielt, und somit zwei Identitäten im HLA-System vorlagen, waren die restlichen 7 Empfänger einer Lebendspenderniere voll identisch im HLA-System (Abb. 2).

c) MLC-Stimulation

Dieser aufwendige immunologische Test wurde bei allen Lebendspender-Transplantationen im Institut für Immunologie an der Universität Leiden durchgeführt. Hierbei wird der Grad der Stimulation von Empfängerlymphozyten durch Lymphozyten des Spenders und umgekehrt an Hand der H3-Thymidineinbaurate gemessen. Der negative Ausfall des MLC-Testes ist gleichzusetzen mit einer Übereinstimmung auf dem DR-Locus. Der negative Ausfall des MLC-Testes war bei uns Voraussetzung zur Verwandtennierentransplantation.

d) Suche nach zytotoxischen Antikörpern

Vor allem nach Bluttransfusionen, Schwangerschaften und nach vorausgegangenen Transplantationen können sich zytotoxische Antikörper entwickeln, nach denen in etwa 3 - 5monatigen Abständen bei jedem Patienten im Transplantationspool gefahndet wird. Als hochimmunisiert gilt ein Patient mit über 80 % zytotoxischen Antikörpern i. S. Bei keinem unserer transplantierten Patienten lag ein solcher Befund zur Zeit der Transplantation vor.

e) Bluttransfusionen vor Transplantation

Als Konsequenz aus den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, daß nämlich die Verabreichung von Bluttransfusionen vor Transplantation einen positiven Effekt auf die Überlebenszeit des Transplantates haben soll, wurden 35 Patienten Erythrozytenkonzentrate vor der Transplantation verabreicht.

Zur Zahl der Transfusionen pro Patient siehe Tab. 5. Intraoperativ wurden alle Patienten mit Erythrozytenkonzentrat transfundiert.

Tab. 5. Bluttransfusionen vor der Nierentransplantation

Anzahl der Transfusionen	Patientenzahl (n = 39)
0	5
1 - 4	21
5 - 10	6
10 - 20	6
20 <	2

f) Kreuzprobe vor der Transplantation

Als unbedingte immunologische Voraussetzung zur Transplantation ist eine negative Kreuzprobe notwendig. Hierbei werden das Serum des Empfängers und Lymphozyten des Spenders inkubiert.

3. Spezielle Voruntersuchungen zur Verwandtennierentransplantation

Die immunologischen Voraussetzungen für eine Lebendspendertransplantation wurden genannt. Jeder Spender wurde ausführlich stationär voruntersucht. Die Nierenfunktion durfte nicht eingeschränkt sein, außerdem durfte kein Anhalt für eine entzündliche oder nichtentzündliche Nierenerkrankung bestehen. Ebenfalls durfte kein Anhalt für eine schwere Allgemeinerkrankung (Tbc, Tumoren) bestehen und das Alter des Spenders 50 Jahre nach Möglichkeit nicht überschritten haben.
Mit einem Aortorenovasogramm wurde die arterielle Gefäßversorgung der Spendernieren untersucht und danach entschieden, welche der beiden Nieren zur Transplantation verwandt werden sollte.

4. Dringlichkeitsstufe

Unser Patientenpool ist an die Eurotransplantzentrale in Leiden angeschlossen. Nach einer Übereinkunft der über die Eurotransplant Foundation zusammenarbeitenden europäischen Transplantationszentren werden die potentiellen Transplantatempfänger in verschiedene Dringlichkeitsstufen eingeteilt, die sich nach dem klinischen Zustand des Patienten richten. Die höchste Dringlichkeitsstufe lag vor, wenn bei dem Patienten aus psychologischen oder medizinischen Gründen eine Dialyse in den nächsten Wochen nicht mehr erfolgreich durchgeführt werden konnte und somit der Patient vital gefährdet war. Bei den 3 mit dieser Dringlichkeitsstufe transplantierten weiblichen Patienten lagen folgende Gründe vor:
In einem Fall wegen Shuntkomplikationen, in 2 Fällen aus psychologischen Gründen und wegen Shuntkomplikationen.

Der Dringlichkeitsgrad 2 bedeutete, daß die Patienten zur Transplantation bereit waren, d. h. keine aktuellen klinischen und immunologischen Probleme hatten. Mit dieser Dringlichkeit wurde die Transplantation bei 36 Patienten durchgeführt.

IV. Intra- und postoperativer Verlauf

1. Operativ-technisches Vorgehen bei der Nierentransplantation

Alle Transplantate wurden zur Konservierung mit der sogenannten Collins Lösung perfundiert (29). Bei Verwendung eines Organes aus dem Eurotransplantbereich wurde vor der Implantation noch einmal mit 300 ml K-Lösung perfundiert. Grundsätzlich wurde die Spenderniere kontralateral in den Bereich der Fossa iliaca implantiert. Zunächst wurde die Vena renalis end zu seit mit der Vena iliaca comm. und danach die A. renalis mit der durchtrennten A. iliaca interna end zu end anastomosiert. Nur bei einem Patienten wurde wegen einer ausgedehnten Atheromatose der A. iliaca interna eine End- zu Seitanastomose zwischen der A. renalis und der A. iliaca externa vorgenommen.
Bei den ersten neun Transplantationen wurde der Ureter end zu seit in die Harnblase eingenäht und zusätzlich zur Stabilisierung des Ureters eine PVC-Schiene in das Ureterlumen eingelegt. Bei den danach folgenden Transplantationen erfolgte die Implantation des Harnleiters nach Politano-Leadbetter in Form der sogenannten externen Ureteroneozystostomie.
In die kraniale und in die kaudale Region des Operationsgebietes wurde je eine Dränage eingelegt.
Jeder Patient erhielt einen Harnblasenkatheter mit einer mittleren Verweildauer von 12 Tagen.

2. Intraoperative Komplikationen

Bei 12 Transplantationen traten intraoperativ Komplikationen auf, davon 10 während der ersten 20 und 2 bei den letzten 20 Transplantationen. Keine wesentlichen Schwierigkeiten traten bei der Ureterimplantation auf.
Die häufigste intraoperative Komplikation betraf die Bildung der art. und/oder venösen Anastomose (9mal).

Bei 7 Patienten mußte die Gefäßanastomose aus folgenden Gründen revidiert werden:
In 3 Fällen Torquierung oder Abknickung der Vena oder Arteria renalis, in 3 Fällen wegen eines zu engen Anastomosenlumens und einer hierdurch bedingten Minderdurchblutung des Organes. Einmal kam es zu einer Dehiszenz der arteriellen Anastomose wegen zu kurzer Gefäßstümpfe.
Infolge einer intraoperativen Nierenbiopsie kam es 1mal zu einer starken arteriellen Blutung aus dem Nierenparenchym, die eine chirurgische Blutstillung erforderlich machte. In einem anderen Falle wurde während der Implantation des Organs eine nicht perfundierte Polarterie entdeckt, was allerdings später zu keinen weiteren Komplikationen führte.
Eine mit höchster Dringlichkeitsstufe transplantierte 15jährige Patientin hatte vor Beginn der Operation einen Aszites unbekannter Genese, außerdem bestand ein Minderwuchs. Hierdurch kam es zu einer so hochgradigen Einengung des Operationsfeldes, daß trotz des damit verbundenen Risikos ein Teil des Aszites abpunktiert wurde. Danach wurde das Organ ohne Schwierigkeiten in die rechte Fossa iliaca verpflanzt.

3. Grundsätzliches postoperatives Vorgehen

Die Nierentransplantationen wurden in der Urologischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführt, anschließend erfolgte die Übernahme in die Medizinische Klinik A zur weiteren Betreuung. Jeder Patient wurde etwa 10 - 14 Tage lang in einer Sterileinheit untergebracht. Die Überwachung erfolgte unter intensiv-medizinischen Bedingungen. Grundsätzlich wurde das Einbringen eines zentral venösen Katheters vermieden. Je nach dem Grad der Diurese wurden in 3 - 6stündlichen Abständen Harnblasenspülungen mit je 20 - 40 ml eines lokalen Antiseptikums durchgeführt. In 2 Fällen mußte wegen einer stärkeren Blutung aus der Harnblase eine Dauerspülung angelegt werden. Die Wunddrainagen wurden am 4. postoperativen Tag entfernt.

Möglichst frühzeitig wurde mit der Mobilisierung des Patienten begonnen. Nach Einsetzen einer ausreichenden Darmperistaltik wurden möglichst alle Medikamente oral verabreicht. Bei gut funktionierenden Transplantaten wurde die Infusionstherapie abgesetzt.

Ab dem 10. postoperativen Tag wurden die Fäden aus der Operationswunde entfernt.

4. Immunsuppressive Therapie und Antibiotikatherapie

Basismedikation zur Immunsuppression waren Azathioprin und Methylprednisolon und in einigen Fällen Cyclophosphamid. Nach Schluß der Gefäßanastomosen begann die Therapie mit 1 g Methylprednisolon i. v. und 3 mg Azathioprin/kg KG i. v.

a) Azathioprin

Die Dosierung (ca. 2 - 4 mg/kg/die) richtete sich in den ersten Tagen nach dem Körpergewicht und ab etwa dem 6. Tag nach den absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut, die möglichst absolut nicht unter 1000/ml liegen sollten.

b) Kortikoide

Initial wurde an 3 Tagen je 1000 mg Prednisolon i. v. verabreicht. Später wurde angestrebt, die orale Dosis langsam von ca. 2 mg/kg/die auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 bis 0,3 mg/kg/die zu senken.

Weniger große Bedeutung in unserem Krankengut hatten die Gabe von Cyclophosphamid, AHLG und die lokale Röntgenbestrahlung.

c) Cyclophosphamid

Bei 12 Patienten wurde Cyclophosphamid (CP) verwandt. 1mal mußte Azathioprin wegen des Verdachtes auf eine hierdurch bedingte Leberschädigung abgesetzt und durch CP (1 - 3 mg/kg/die) ersetzt werden. In 11 Fällen wurde CP als Zusatztherapie neben Azathioprin und Kortikoiden bei sehr schweren akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Nach Beherrschung der Abstoßungsreaktion wurde CP in einer Dosierung von 1 - 2 mg/kg/die für eine befristete Zeit weiter gegeben.

d) AHLG

Dieses Serum wurde von uns bei einem Fall mit einer sehr schweren Abstoßungskrise für 4 Tage verabreicht.

e) Lokale Röntgenbestrahlung

Diese kam bei einem Fall mit jeweils 120 rad Bestrahlung am 2., 4., 6. und 8. postoperativen Tag zur Anwendung.

f) Antibiotikatherapie

Von den 39 Patienten erhielten 32 als sogenannte prophylaktische Antibiotikatherapie Ampizillin in den ersten postoperativen Tagen. Alle anderen Antibiotika wurden antibiogrammgerecht verabreicht.

g) Mykoseprophylaxe

Sobald eine orale Medikation möglich war, erhielten alle Patienten zur Mykoseprophylaxe Nystatin-Suspension.

5. Postoperative Frühbiopsie

Wenige Minuten nach Gefäßanastomosenschluß wurde bei 19 Patienten eine Nierenbiopsie durchgeführt. 8mal ergab sich lichtmikroskopisch kein pathologischer Befund. 3mal war das Nierenparenchym ischämisch verändert ohne Epithelnekrosen und 8mal mit Tubuluszellnekrosen.
Bei 11 Nieren mit einem pathologischen Ergebnis in der Frühbiopsie entwickelte sich 8mal ein akutes postoperat. Nierenversagen (ANV), 3mal eine Sofortfunktion.
8 Nieren ohne pathologischen Befund in der Frühbiopsie zeigten in 2 Fällen ein ANV und im Rest der Fälle eine Sofortfunktion.

6. Ischämiezeiten

Es wird nach internationalem Sprachgebrauch zwischen einer kalten und warmen Ischämiezeit unterschieden, die folgendermaßen definiert werden:

a) Warme Ischämiezeit

1. warme Ischämiezeit: Die Zeit von der Unterbrechung der Blutzirkulation im Spenderorganismus bis zum Beginn der Perfusion mit einem Konservierungsmittel.
2. warme Ischämiezeit oder Anastomosenzeit:
Die Zeit zwischen der Beendigung der Organkühlung und dem Beginn der Blutzirkulation im Empfängerorganismus.

b) Kalte Ischämiezeit

Zeit zwischen Beginn der Perfusion mit Konservierungslösung und dem Beginn der 2. warmen Ischämiezeit.

Die mittlere 1. und 2. warme Ischämiezeit betrug in unserem Krankengut 44 min. (Minimum 26 min., Maximum 90 min.). Die mittlere kalte Ischämiezeit betrug 10,7 Std. (Minimum 10 min., Maximum 26 Std.).

Tab. 6. Akutes postoperatives Nierenversagen (ANV) in Abhängigkeit von der totalen warmen Ischämiezeit (T.W.I.Z.). Kalte Ischämiezeit (K.I.Z.). Hämodialyse nach der Transplant.

T.W.I.Z. min.	K.I.Z. Std.	K.I.Z. min.	ANV	Dauer des ANV (T.=Tag)	Hämodialyse post transpl. (T.=Tag)
26	-	50	-	-	-
28	1	10	-	-	-
31	1	10	-	-	-
32	13	-	-	-	9. - 10. T.
33	16	-	-	-	-
33	19	-	-	-	-
34	16	30	-	-	-
34	9	40	-	-	-
35	8	10	Polyurie	bis 4. T.	-
36	5	34	-	-	-
37	18	-	Oligurie - Polyurie	bis 12. T.	1. - 9. T.
37	4	-	-	-	-
37	2	-	-	-	-
37	18	-	-	-	-
37	19	-	-	-	-
37	13	-	-	-	-
38	15	33	Oligurie	bis 15. T.	2. - 17. T. 110. -137. T.
38	-	-	Oligurie - Nephrektomie	bis 9. T.	2. - 9. T.
38	6	-	-	-	-
39	2	-	Polyurie	bis 12. T.	-
40	26	-	Oligurie	bis 7. T.	2. - 12. T.
40	-	10	-	-	-
40	2	-	-	-	3. - 5. T.
40	-	-	-	-	-
40	18	30	Oligurie - Polyurie	bis 16. T.	1. - 6. T.
42	11	3	-	-	-

T.W.I.Z. min.	K.I.Z. Std.	K.I.Z. min.	ANV	Dauer des ANV (T.=Tag)	Hämodialyse post transpl. (T.=Tag)
42	-	-	Polyurie - Oligurie	bis 12. T.	7. - 9. T.
42	17	47	Oligurie - Nephrektomie	bis 31. T.	2. - 31. T.
47	12	-	Oligurie - Nephrektomie	bis 28. T.	2. - 28. T.
50	10	59	Oligurie - Polyurie	bis 38. T.	9. - 39. T.
55	13	-	Polyurie - Oligurie	bis 45. T.	5. - 45. T.
55	13	52	Oligurie - Nephrektomie	bis 16. T.	9. - 15. T.
56	17	30	-	-	12. - 15. T.
58	12	-	Polyurie - Oligurie	bis 30. T.	1. - 30. T.
60	1	30	-	-	-
60	9	-	Oligurie - Polyurie	bis 18. T.	2. - 12. T.
62	5	30	-	-	-
64	-	-	Polyurie	bis 3. T.	-
75	13	-	Polyurie	bis 2. T.	-
90	11	13	Polyurie - Oligurie	bis 3. T.	1. - 3. T.

In Tab. 6 ist das ANV in Abhängigkeit von der gesamten warmen Ischämiezeit dargestellt. In Abb. 3 sind diese Befunde zusammengefaßt. Hieraus ergibt sich die deutliche Tendenz, daß mit zunehmender warmer Ischämiezeit die Wahrscheinlichkeit für ein akutes postoperatives Nierenversagen größer wird. Bei der geringen Fallzahl ist eine statistische Bewertung nicht möglich.

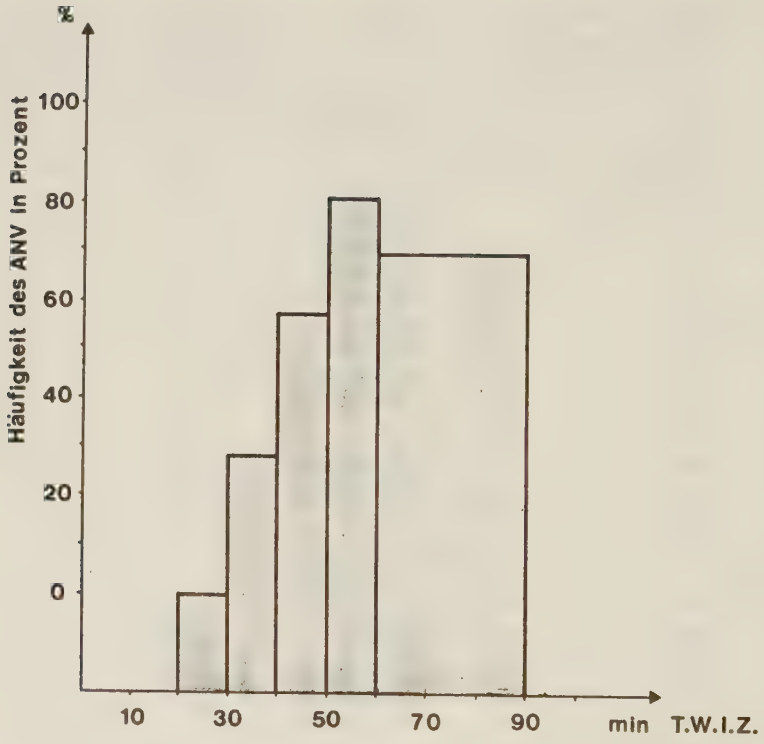

Abb. 3. Darstellung des akuten postoperativen Nierenversagens in Beziehung zur totalen warmen Ischämiezeit (T.W.I.Z.).
Die Zeitspanne zwischen 60 und 90 min. wurde zu einem Block zusammengefaßt, da jeweils nur 1 Patient eine Ischämiezeit zwischen 70 und 80 min. bzw. 80 und 90 min. aufwies.

7. Postoperatives Nierenversagen und Hämodialyse nach Transplantation

In der frühen postoperativen Phase kam es bei 8 Patienten zu einem primär polyurischen und bei 10 Patienten zu einem primär oligo-anurischen Nierenversagen.

a) Polyurisches Nierenversagen

Es ließen sich bei den 8 Patienten zwei unterschiedliche Verläufe erkennen:
4 Patienten entwickelten nach einer polyurischen Phase von ca. 24 Std. eine Oligurie. Diese Oligurie persistierte in allen 4 Fällen bis zur Ektomie des Transplantates (3mal wegen nicht beherrschbarer akuter ASK, 1mal wegen einer Anastomosenthrombose).
Bei 4 Patienten ging die anfänglich massiv ausgeprägte Polyurie innerhalb von 12 Tagen zur Norm zurück. 2 dieser 4 Patienten hatten eine Urinausscheidung von 35 bzw. 22,8 l am 1. postoperativen Tag mit Einsetzen einer normalen Ausscheidung am 2. bzw. 3. postoperat. Tag.

b) Oligurisches Nierenversagen

Bei insgesamt 10 Patienten mit dieser Form des Nierenversagens nach Transplantation konnten wir 3 Gruppen unterscheiden.
Bei 2 Frauen bildete sich die Oligurie nach etwa 14 Tagen zurück und die Nieren nahmen ihre normale Funktion auf.
Bei 4 Patienten kam es zu einem Übergang von der oligurischen in eine kurze polyurische Phase.
Bei den restlichen 4 Patienten persistierte das oligurische Nierenversagen bis zur Entfernung des Transplantates (3mal wegen nicht beherrschbarer akuter Abstoßung, 1mal wegen einer Anastomosenthrombose).

c) Hämodialyse nach Transplantation

17 Patienten mußten nach der Transplantation hämodialysiert werden (Tab. 6). 14 von diesen hatten zuvor ein postoperatives akutes Nierenversagen, bei 3 Patienten kam es bei zunächst funktionierendem Transplantat erst später zu einem Nierenversagen, 2mal reversibel und 1mal irreversibel.
Bei Patienten mit akutem Nierenversagen betrug in 11 Fällen die Hämodialysedauer weniger als 10 Tage, in 6 Fällen 20 - 50 Tage.

8. Abstoßungsreaktionen des Transplantates

Es sind 4 verschiedene Formen von Abstoßungsreaktionen zu unterscheiden (Tab. 7).

Die h y p e r a k u t e Abstoßungsreaktion ist Ausdruck einer humoralen Abwehr des Empfängerorganismus. Sie entsteht durch zirkulierende, präformierte, zytotoxische Antikörper gegen die HLA-Antigene des Transplantates. Unmittelbar nach Freigabe der Blutzirkulation kommt es zur Antigen-Antikörper-Reaktion im Bereich des intrarenalen Gefäßbettes, insbesondere an den Gefäßendothelien mit nachfolgender Gefäßthrombosierung und Zerstörung des Transplantates. Dieser Abstoßungstyp ist irreversibel, das Transplantat muß in einem solchen Falle umgehend entfernt werden (16, 12, 37, 101).

Die Pathophysologie der sogenannten a k z e l e r i e r t e n Abstoßungsreaktion entspricht der hyperakuten Abstoßung. Im Unterschied zu letzterer kommt es erst im Verlauf von einigen Tagen zur Zerstörung des Transplantates. Die Ursache für den protrahierten Verlauf ist wahrscheinlich ein ungenügend hoher Antikörpertiter am Tage der Transplantation (12, 82).

Die a k u t e Abstoßungsreaktion zeichnet sich aus durch humorale und zelluläre Abwehrmechanismen. Pathologisch-anatomisch findet sich ein ausgeprägtes interstitielles Ödem. Es kommt zu einer massiven perivaskulären Infiltration von Lymphozyten, aber auch von eosinophilen Granulozyten, Monozyten und Plasmazellen. Es entwickeln sich somit eine interstitielle Nephritis und eine obliterierende Endarteriitis. Im Gegensatz zu den beiden obengenannten Formen ist diese Abstoßungsreaktion medikamentös beeinflußbar (34, 12, 51, 37, 101).

Eine sogenannte c h r o n i s c h e Abstoßungsreaktion tritt Wochen bis Jahre nach der Transplantation auf. Sie ist ebenso wie die akute Form Ausdruck einer zellulären und humoralen Abwehr.

Morphologisch ist sie gekennzeichnet durch eine zunehmende Intimafibrose der Gefäße und eine interstitielle Fibrose, wodurch es schließlich zu einer Schrumpfnierenbildung kommt. Klinisch läuft sie in der Regel symptomlos ab, faßbar als diagnostischer Parameter ist die progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion. Die therapeutische Beeinflußbarkeit ist sehr gering (34, 51, 38, 61).

In unserem Krankengut wurden eine hyperakute, eine akzelerierte sowie eine chronische Form der Abstoßungsreaktion nicht sicher diagnostiziert.

Tab. 7. Formen der Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation (J. Eigler).

Bezeichnung	Zeitpunkt d. Auftretens	Morphologie
Hyperakute Abstoßung	Minuten - Stunden	Endothel- und Medianekrosen von Blutgefäßen
Akzelerierte Abstoßung	wenige Tage	Intravasale Gerinnung Parenchymnekrosen
Akute Abstoßung		Interstitielle Zellinfiltrate (Lymphozyten, Plasmazellen) Ödem
a) frühe Form	bis 2 Wochen	
b) späte Form	ab 2 Wochen	
Chronische Abstoßung	Wochen - Jahre	Intimafibrose und Schaumzellpolster in Arterien, interstitielle Zellinfiltrate und Fibrose, Glomerulapathie

9. Die Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion

In 25 Transplantaten (62,5 %) traten insgesamt 53 akute Abstoßungsreaktionen auf.
Das zeitliche Auftreten schwankte zwischen dem 3. und 85. postoperativen Tag.
Auf die frühe Form (innerhalb der ersten 14 Tage) der ASK entfielen dabei 31, auf die späte Form (nach Ablauf von 2 Wochen postoperat.) 22 Abstoßungen.
Wesentliches Kriterium für die Diagnose der akuten ASK ist das klinische Bild. Folgende k l i n i s c h e Symptome wurden von uns als Ausdruck einer akuten ASK bewertet (Tab. 8).

Tab. 8. Klinischer Befund bei der akuten Abstoßungsreaktion (n = 53)

Klinische Zeichen		Häufigkeit
Deutliche Reduktion d. Allgemeinzustandes		31
Deutliche Schwellung d. Transplantates		8
Deutliche Schmerzen im Transplantatbereich		12
Deutliches lokales Ödem		9
Temperatur	Anstieg	45
	Stagnation	6
	Abfall	1
	unbekannt	1
Diurese	Zunahme	9
	Stagnation	7
	Rückgang	26
	Hämodialyse	11
Körpergewicht	Zunahme	14
	Stagnation	4
	Abnahme	-
	Hämodialyse	11
	unbekannt	24
Blutdruck	Anstieg	14
	Stagnation	10
	Abfall	1
	unbekannt	4

Ein Blutdruckanstieg konnte als Ausdruck einer ASK bei 15 Patienten nicht verwertet werden, da wegen einer manifesten arteriellen Hypertonie Antihypertensiva verabreicht wurden. Bei 8 weiteren Patienten verhinderte die Hämodialyse die Beurteilung des Körpergewichtes bzw. der Diurese als ASK-Parameter.

Neben dem klinischen Bild zählen die L a b o r u n t e r s u c h u n g e n zu den wichtigsten Parametern in der Diagnostik einer ASK. Die von uns regelmäßig durchgeführten Laborbestimmungen sind in Tab. 9 zusammengestellt. Während einer ASK stieg das Kreatinin im Serum in 73,8 % (n = 31) der Fälle (n = 42) an.

Tab. 9. Einfluß der akuten Abstoßungsreaktion (n = 53) auf das Verhalten verschiedener Substanzen im Blut und im Urin

Laborparameter	Zunahme	Stagnation	Abnahme	Hämodialyse	unbekannt
Kreatinin	31	9	2	11	-
Kreatininclearance	1	7	27	11	7
Harnstoff-N	24	8	5	11	5
Osmolalität					
im Serum	1	14	11	-	27
im Urin	19	4	9	-	21
Natrium					
im Serum	23	18	11	-	1
im Urin	1	1	27	-	24
Proteinurie	17	20	2	-	14
Leukozyten	24	4	25	-	-
Thrombozyten	10	11	19	-	13
Hämoglobin	8	8	34	-	3
Kalium					
im Serum	30	16	7	-	-
im Urin	9	7	11	-	26

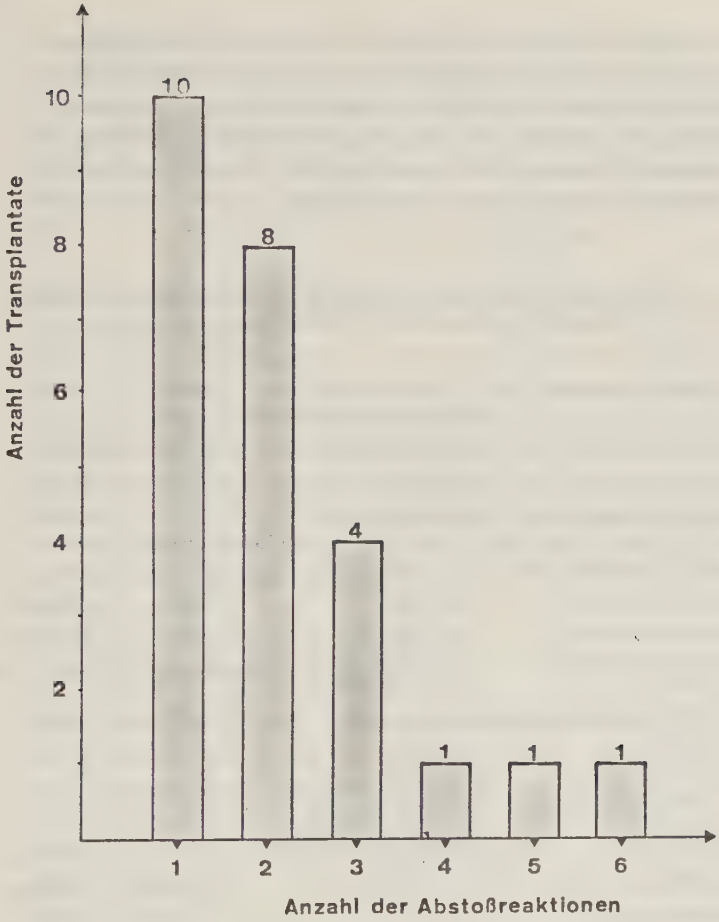

Abb. 4. Anzahl der akuten Abstoßungsreaktionen pro Transplantat

Als weiterer Parameter für eine ASK war der Anstieg der Osmolalität im Urin verwertbar, und zwar in 59,4 % (n = 19) der Fälle (n = 32). Einen Abfall des Natriums im Urin sahen wir bei 27 von 29 ASK. Parallel mit dem Anstieg des Kreatinins im Serum fiel die Kreatininclearance in 27 von 35 Fällen um 20 ml/min. ab.

Tab. 10. Quantitative Änderungen der Blut- und Urinbefunde während einer akuten Abstoßungsreaktion

Laboruntersuchung	mittlere Schwankungsbreite	Min.	Max.
Kreatininanstieg	0,5 mg %	0,1	2,2
Kreatininclearance-abfall	19,6 ml/min.	4	67
Harnstoff-N-Anstieg	17,0 mg %	3	60
Leukozytenanstieg	2000 mm^3	700	17.000
Leukozytenabfall	3.000 mm^3	600	7.300
Osmolalitätsabfall im Serum	14 mosmol/kg Serumwasser	6	22
Osmolalitätsanstieg im Urin	87 mosmol/l	30	234
Natriumanstieg i. S.	3 mval/l	2	8
Natriumabfall i. U.	22 mval/24 Std.	6	73
Proteinurie	semiquantitative Bestimmung		
Thrombozytenabfall	44.000 mm^3	15.000	90.000
Hämoglobinabfall	0,85 g	0,2	3,4
Kaliumanstieg i. S.	0,5 mval/l	0,2	1,0

Die Tab. 9 und 10 zeigen, daß sämtliche anderen Laboruntersuchungen keine eindeutigen Veränderungen während einer ASK ergaben.

Die von uns während einer ASK angefertigten Isotopennephrogramme zeigten zwar in zahlreichen Fällen eine Minderung der Durchblutung des Transplantates bzw. nach erfolgreicher Therapie einer ASK eine Zunahme der Durchblutung, waren aber wegen der ungenügenden Möglichkeit zur quantitativen Auswertung als Parameter in der Diagnostik der ASK nicht ausreichend verwertbar.

Die Kamerazintigraphie und die Renovasographie wurden von uns in der Diagnostik der ASK nicht eingesetzt.

Bei 3 Patienten wurde im Verlauf einer ASK eine Nierenbiopsie durchgeführt, wobei sich 2mal der Verdacht auf eine schwere ASK histologisch bestätigte und daraufhin beide Transplantate wieder entfernt werden mußten. Im 3. Falle wurde als Ursache eines persistierenden postoperat. Nierenversagens eine ASK angenommen und aus diesem Grunde eine Biopsie durchgeführt, die keine Zeichen einer ASK ergab.

10. Differentialdiagnose der ASK

Große Probleme treten in der Diagnostik der ASK auf, wenn es im Verlauf zu einer rapiden Abnahme oder zum Sistieren der Diurese kommt. Am wichtigsten ist der Ausschluß von einer akuten Tubulusnekrose und von Komplikationen im Bereich des Ureters (Nekrosen, Ostiumstenosen, Verschlüsse durch Blutkoagel) und der Gefäßanastomosen (Thrombosen) (101, 112).

Am schwierigsten aber ist die Abgrenzung einer Infektion gegen eine ASK. Das zeigte sich in 4 Fällen, die zunächst als ASK behandelt wurden, denen aber (wie der weitere Verlauf zeigte) eine bakterielle Infektion (1mal Urozystitis, 3mal Sepsis) zugrunde lag.

Perirenale Hämatome, Blutungen in das Operationsgebiet sowie die Entwicklung einer Lymphozele können klinisch eine ASK vortäuschen. Ebenso muß an die Transplantatruptur und an eine rekurrierende Grunderkrankung gedacht werden (101, 39).

11. HLA-System und akute Abstoßungsreaktionen

Abb. 5 ergibt deutlich, daß bei der Leichennierentransplantation die Zahl der akuten Abstoßungsreaktionen unabhängig von der Übereinstimmung im HLA-System zwischen Spender und Empfänger ist.

Bei der Verwandtennierentransplantation bestand außer in dem Falle einer Mutter-Sohn-Transplantation in allen anderen Fällen eine optimale Übereinstimmung im HLA-System. Bei den insgesamt 8 Verwandtennierentransplantationen sahen wir 2 leichte Abstoßungsreaktionen (Abb. 6).

12. Therapie der akuten Abstoßungsreaktion

Nach der Diagnose einer ASK wurde mit folgendem Regime therapiert:

- 1000 mg/die 6-Methylprednisolon für die Dauer von 3 Tagen.
- Unveränderte Weitergabe der Azathioprindosis nach den Leukozytenzahlen.
- Unveränderte Weitergabe der oralen 6-Methylprednisolondosis.
- Bei Nicht-Ansprechen auf die Grammdosen von 6-Methylprednisolon Wiederholung der 1 Grammstöße Methylprednisolon.
- In 11 Fällen wurde wegen einer schwerbeherrschbaren akuten ASK zusätzlich Cyclophosphamid verabreicht. Die Dosierung richtete sich nach der Leukozytenzahl.
- Bei 1 Patienten wurde Antilymphozytenglobulin (AHLG) eingesetzt, in einer Dosierung bis zu 25 mg/kg/die für die Dauer von 4 Tagen.
- Bei 1 Patientin wurde zusätzlich das Transplantat mit einer Dosis von 4 x 120 rad bestrahlt.

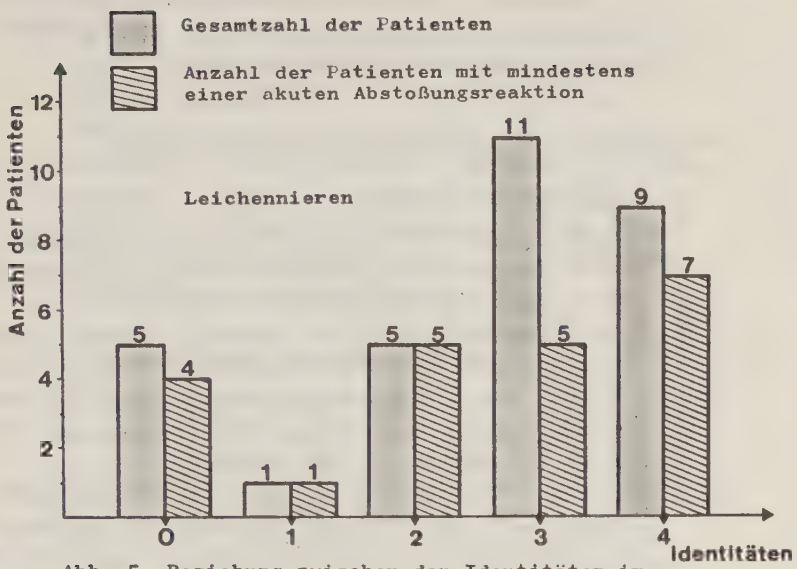

Abb. 5. Beziehung zwischen den Identitäten im HLA-System und akuten Abstoßungsreaktionen des Transplantates.

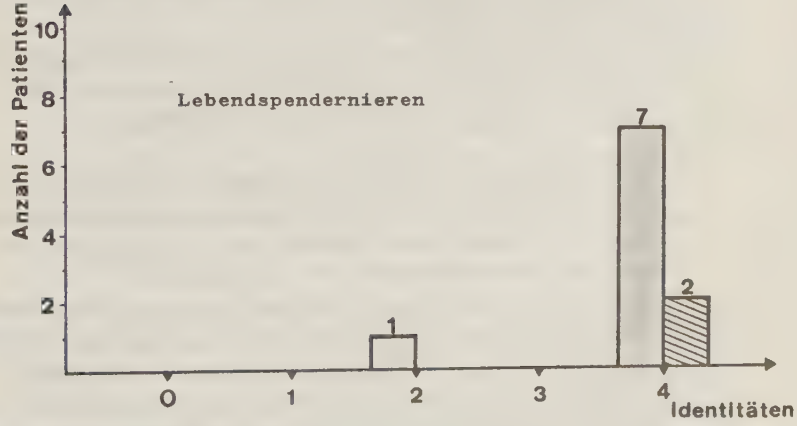

Abb. 6. Beziehung zwischen den Identitäten im HLA-System und akuten Abstoßungsreaktionen des Transplantates.

Von den insgesamt 53 akuten Abstoßungsreaktionen waren 10 therapeutisch nicht beherrschbar. Die Transplantate mußten aus diesem Grund entfernt werden.

13. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie

a) Knochenmarksdepression

Zu einer Leuko- und Thrombozytopenie kam es sehr wahrscheinlich infolge der Medikation mit Azathioprin und/oder Cyclophosphamid bei 5 Patienten.
3 Patienten hatten seit den ersten postoperat. Tagen Cyclophosphamid neben Azathioprin erhalten. Bei der ASK wurde die Cyclophosphamiddosis bis auf 14 mg/kg/die erhöht. Eine Knochenmarksdepression wurde zwischen dem 13. und 20. postoperat. Tag verzeichnet.
In allen 3 Fällen war eine zeitliche Beziehung zu einer ASK (2 Patienten) bzw. zu einer Sepsis vorhanden. Bei guter Transplantatfunktion kam es dabei zum Abfall der Leukozyten auf bis zu 100/mm^3. Eine Thrombozytopenie (weniger als 100.000/mm^3) wurde bei 2 der 3 Patienten beobachtet.
Nach Absetzen der Azathioprin- und Cyclophosphamidmedikation kam es in allen 3 Fällen zu einer langsamen Erholung der Knochenmarksfunktion.

Die beiden übrigen Patienten mußten wegen eines persistierenden akuten Nierenversagens regelmäßig postoperat. hämodialysiert werden; als Zytostatikum erhielten sie ausschließlich Azathioprin.
Bei einem 50jährigen Patienten fielen die Leukozyten im Blut auf 200/mm^3 und die Thrombozyten auf 1400/mm^3 im Gefolge einer Enterobacter-Sepsis am 19. postoperat. Tag ab. Nach Reduktion der Azathioprin-Dosis und antibiotischer Beherrschung der Sepsis kam es zu einer zügigen Erholung der Knochenmarksfunktion.

Eine 49jährige Patientin mußte am 31. postoperat. Tag wegen einer nicht beherrschbaren akuten ASK transplantektomiert werden. Die immunsuppressive Therapie bestand z. Z. der Nephrektomie aus 1 mg/kg/die Methylprednisolon und aus 0,8 mg/kg/die Azathioprin. Erst 12 Tage nach Entfernung des Transplantates und nach Absetzen der Zytostatika kam es zum massiven Abfall der Leukozyten im peripheren Blut. Die Sternalpunktion zeigte eine erhebliche toxische Knochenmarksschädigung.

b) Leberschädigung/Diabetes mellitus

Ein 50jähriger Patient entwickelte im 4. postoperat. Monat einen zunehmenden Ikterus. Das Bilirubin im Serum stieg von 0,5 mg % auf 7,5 mg % an, sGOT von 6 mU/ml auf 380 mU/ml, SGPT von 10 mU/ml auf 440 mU/ml und die alkalische Phosphatase von 160 mU/ml auf 830 mU/ml. Die Zeichen eines akuten Abdomens führten zur Probelaparatomie, ohne daß intraoperativ eine Ursache für das akute Abdomen aufgedeckt werden konnte. Postoperativ kam es zur Entwicklung einer Bronchopneumonie und einem protrahierten Herz-Kreislaufversagen. Die histologische Untersuchung der Leber ergab den hochgradigen Verdacht auf eine toxische Hepatose, wie sie unter der Azathioprin-Therapie beobachtet wird. Das Transplantat zeigte außer einer cholämischen Nephrose keine weiteren wesentlichen pathologischen Veränderungen.

Bei einer 22jährigen Patientin stiegen die Transaminasen vom 20. - 50. postoperat. Tag (SGOT: 87 mU/ml, SGPT: 440 mU/ml) an. Da als Ursache dieser Fermenterhöhungen u. a. Azathioprin in Frage kam, wurde dieses Medikament durch Cyclophosphamid ersetzt. Trotzdem kam es temporär zu erheblichen Fermentanstiegen und zu keiner Zeit zu einer Normalisierung der Enzymwerte.

Außerdem trat bei derselben Patientin ab dem 50. postoperat. Tag ein passagerer, insulinbedürftiger Diabetes mellitus auf, dessen Ursache nicht geklärt werden konnte. Am 50., 51., und 52. postoperat. Tag war der Patientin unter dem Verdacht auf eine akute ASK eine 3tägige Stoßtherapie mit je 1 Gramm Methylprednisolon verabreicht worden. Die orale Steroiddosis betrug zu diesem Zeitpunkt 36 mg/die.

c) Gastrointestinale Blutungen

In 4 Fällen trat postoperativ ein blutendes Ulcus duodeni auf, bei einem Patienten zusätzlich eine errosive Gastritis. In 2 von diesen Fällen kam es zur Entwicklung eines blutenden Ulkus 16 bzw. 33 Tage nach Transplantektomie. Die beiden anderen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Magen-, Darmblutung (20. - 22. Tag) eine annähernd normale Transplantatfunktion. Insgesamt hatten sie bis dahin etwa 11 bzw. 12 g Methylprednisolon erhalten. Bei 2 Patienten konnte die Ulkusblutung konservativ beherrscht werden, bei den anderen beiden war eine chirurgische Intervention notwendig. Einmal wurde zunächst das Ulkus übernäht und wenige Tage später wegen erneut aufgetretener Blutungen eine Magenresektion nach Billroth II durchgeführt. Bei dem anderen Patienten erfolgte 7 Tage nach einer Pyloroplastik und Vagotomie die Magenresektion nach Billroth II. Bei beiden Patienten kam es innerhalb von 2 Wochen postoperativ zu erneuten profusen gastrointestinalen Blutungen mit nachfolgendem protrahiertem Herzkreislaufversagen.

d) Knochennekrosen

Bei 2 Patienten entwickelte sich ungefähr 1 Jahr nach der Transplantation eine beidseitige, avaskuläre Hüftgelenknekrose. Bei einem dieser Patienten wurde 3mal eine akute ASK mit Grammdosen Methylprednisolon behandelt, die orale Erhaltungsdosis 3 Wochen post operat. betrug 32 mg/die Methylprednisolon und wurde 11 Monate post operat. auf 12 mg/die gesenkt. Der andere Patient zeigte insgesamt 6mal eine ASK, die jeweils mit Grammdosen Methylprednisolon behandelt wurden. Die orale Erhaltungsdosis betrug 3 Wochen post operat. 60 mg/die Methylprednisolon, 3 Monate post operat. 28 mg/die und 10 Monate post operat. 16 mg/die. Infolge der Hüftkopfnekrosen konnte bei beiden Patienten nur eine mäßig befriedigende Rehabilitation erzielt werden. Eine chirurgische Intervention erfolgte nicht.

e) Cushing-Syndrom unter Kortikoid-Therapie

Bei allen Transplantierten zeigte sich äußerlich mehr oder weniger stark ausgeprägt in Abhängigkeit von der applizierten Steroiddosis eine Cushingesierung, insbesondere durch die Ausbildung eines Vollmondgesichtes und einer Stammfettsucht. Sonstige Zeichen eines Cushing-Syndromes wie Striae der Haut, Hirsutismus oder Muskelschwäche fielen nicht auf. Eindeutig auf die Kortikoid-Medikation zurückzuführende psychische Probleme waren nicht zu objektivieren.

f) Nebenwirkungen der Therapie mit AHLG

AHLG wurde nur in einem einzigen Falle einer schweren Abstoßungskrise intravenös verabreicht. Zu der üblichen Medikation bei einer Abstoßungskrise wurden am 1. und 2. Tag jeweils 1.750 mg, am 3. Tag 1.000 mg und am 4. Tag 100 mg verabreicht.

Hierbei kam es 2 Tage nach Behandlungsbeginn zu einer ausgedehnten beiderseitigen Thrombosierung der Armvenen. Die Thrombozyten fielen auf 100.000/mm^3 ab. Wie sich erst nachträglich herausstellte, handelte es sich bei dem als Abstoßungskrise eingestuften Bild um eine gramnegative Sepsis.

14. Komplikationen im Implantationsbereich

a) Nierengefäßkomplikationen

Als Komplikationen im Bereich der Nierengefäße traten Thrombosen der A. renalis, der V. renalis und eine Ruptur der art. Anastomose auf (Tab. 11).

Bei 4 der Patienten thrombosierte die art. Anastomose. Das zeitliche Auftreten der Thrombose schwankte zwischen wenigen Minuten nach Anastomosenschluß und 45 Tagen post operationem. Während bei einer Patientin ein intraoperativ aufgetretener Thrombus rechtzeitig, ohne faßbare Schädigung des Transplantates, entfernt werden konnte, mußten die 3 anderen Patienten transplantektomiert werden. Bei 2 dieser Patienten wurde vor der Ektomie die Diagnose eines Anastomosenverschlusses durch eine Aortorenovasographie gesichert. Der dritte Patient wurde unter den klinischen Zeichen einer nicht beherrschbaren und später histologisch bestätigten akuten ASK nephrektomiert.
Bei 3 der 4 Patienten mit arteriellem Anastomosenverschluß waren intraoperative Probleme bei der Gefäßadaptation aufgetreten.

Ein thrombotischer Verschluß der venösen Anastomose wurde bei einer 50jährigen, an einer akuten Koronarinsuffizienz verstorbenen Patientin, 4 1/2 Monate nach der Transplantation festgestellt. Histologisch ergaben sich fortgeschrittene Zeichen einer zellulären und vaskulären Abstoßungsreaktion.

Am 9. postoperat. Tag kam es bei einem weiteren Patienten zu einer akuten Ruptur der arteriellen Anastomose, die zur sofortigen Transplantektomie führte. Histologisch konnten im Bereich der Anastomosenruptur Zeichen einer Abstoßungsreaktion nachgewiesen werden.

b) Blutungen im Operationsgebiet

Außer der akuten Anastomosenruptur traten bei 4 Patienten in den ersten 12 postoperat. Tagen chirurgisch zu versorgende Blutungen im Operationsgebiet auf. Bei 2 dieser Fälle lag die Blutungsquelle im Implantationsbereich des Ureters.

c) Wundheilungsstörungen

Eine sekundäre Wundheilung nach Ersteingriff kam in 10 Fällen vor. 5mal lag bei einer verzögerten Wundheilung eine Urinfistel vor. Bei 1 Patienten wurde eine Wundrevision durchgeführt, in allen anderen Fällen wurde durch konservative Maßnahmen eine Wundheilung erzielt.
6 von 12 Transplantektomierten wiesen eine sekundäre Wundheilung auf. In 2 Fällen war eine nach Transplantektomie aufgetretene bakterielle Wundinfektion Ausgangspunkt einer tödlich verlaufenden Sepsis.

d) Lymphozele

Bei einem 38jährigen Patienten traten wenige Wochen nach der erfolgreichen Transplantation Beinödeme auf der Seite des Transplantates auf. Das Urogramm zeigte eine erhebliche Verdrängung der Harnblase auf die kontralaterale Seite sowie eine Ektasie des Ureters und des Nierenhohlsystems.

Sonographisch wurde ein übermannsfaustgroßer flüssigkeitsgefüllter Raum im Bereich von Harnblase und Transplantat diagnostiziert. Ursache der Flüssigkeitsansammlung war die Ausbildung einer Lymphozele.

Tab. 11. Komplikationen im Implantationsbereich und im Bereich der ableitenden Harnwege

Komplikationen	Anzahl
Gefäßkomplikationen	
art. Anastomosenthrombose	4
venöse Anastomosenthrombose	1
art. Anastomosenruptur	1
Blutungen im Operationsgebiet	4
Wundheilungsstörungen	
nach Ersteingriff	10
nach Transplantektomie	6
Lymphozele	1
Urologische Komplikationen	
Urinfistel	8
Ureterstenose	2
Ureterreflux	4
Blasenabflußstörung	1
Blasenblutung	3
Epididymitis	3
Hydrocele testis	2

15. Urologische Komplikationen

Häufigste urologische Komplikation war in 8 Fällen eine U r i n f i s t e l . 6mal kam es zum Spontanverschluß, 2mal mußte der Ureter neu implantiert werden.
Von allen Patienten mit funktionierendem Transplantat wurde einige Monate post operationem ein i. v. Urogramm sowie ein Isotopennephrogramm angefertigt. 2mal ergab sich eine distale U r e t e r s t e n o s e , die in einem Falle durch Reimplantation des Ureters revidiert wurde. Bei 3 Patienten fand sich ein U r e t e r - R e - f l u x 2. Grades. In allen 3 Fällen war der Ureter end zu seit ohne Tunnelung anastomosiert worden. Bei 18 Patienten mit einer externen Ureteroneozystostomie mit Tunnelbildung zeigte sich kein Reflux in den Ureter.

Infolge einer Urozystitis traten bei 1 Patientin post operativ rezidivierende Fieberschübe auf, als deren Ursache ein Reflux in den Ureter der eigenen linken Niere angenommen wurde. Das bestätigte sich nach der unilateralen Ureteronephrektomie, nach der die Patientin fieberfrei blieb.

Eine erhebliche B l u t u n g im Bereich der Harnblase wurde bei 3 Patienten in der postoperativen Phase beobachtet. In einem Falle war die Blutung nur durch eine Elektrokoagulation zu stillen.

Bei 2 Patienten kam es einige Monate nach der Transplantation zu einer R e s t h a r n b i l d u n g , deren Ursache einmal eine Blasenhalsstenose und einmal eine erhebliche Adenomyomatose der Prostata war. Im ersteren Falle wurde eine Blasenhalsresektion, im letzteren Falle eine transurethrale Resektion durchgeführt.

An weiteren urologischen Komplikationen wurde in 3 Fällen eine E p i d i d y m i t i s und einmal eine H y d r o c e l e t e s t i s diagnostiziert.

16. Zweiteingriffe nach Transplantation

12 Transplantate (30 %) mußten durchschnittlich nach 18,3 Tagen (Minimum 3 Tage, Maximum 45 Tage) wieder entfernt werden. 9mal war die Indikation zur Explantation eine nicht beherrschbare akute ASK, 1mal der Verdacht auf eine GVH (graft versus host reaction) und 2mal eine Thrombose der arteriellen Anastomose.
Die histologische Untersuchung der entfernten Transplantate ergab in 8 von 9 Fällen eine ausgeprägte zelluläre und/oder vaskuläre ASK, nur 1mal konnte die klinische Diagnose einer nicht beherrschbaren ASK nicht bestätigt werden. Das Transplantat zeigte nur geringe Zeichen einer interstitiellen vaskulären ASK, aber eine massive hämorrhagische Phlegmone des Ureters und eine Invagination der A. renalis in die Anastomosennaht.
Die klinische Verdachtsdiagnose auf eine GVH, deren Symptomatik sich nach Entfernung des Transplantates wieder weitgehend zurückgebildet hatte, konnte durch die Obduktion nicht objektiviert werden. Das Transplantat zeigte ein ischämisches Parenchym und nur diskrete vaskuläre und interstitielle Infiltrate.
Die Transplantate, die wegen einer Anastomosen-Thrombose entfernt werden mußten, zeigten erwartungsgemäß ausgedehnte ischämische Nekrosen.
Von den 12 transplantektomierten Patienten verstarben bis zum März 1979 9 Patienten (75 %), 7 von ihnen starben innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation, 1 Patient verstarb mit funktionierendem Zweittransplantat, 1 Patient 3 Jahre nach Transplantektomie. Die restlichen 3 Patienten befinden sich wieder im chronischen Dialyseprogramm.

Bei 11 Patienten mit noch funktionierendem Transplantat mußten 18 andere sek. operative Eingriffe vorgenommen werden (Tab. 12).

Bei 6 der 12 transplantektomierten Patienten waren 11 sek. operative Eingriffe notwendig (Tab. 12).

Tab. 12. Eingriffe nach Transplantation. Mit Transplantat 11 Patienten, nach Transplantektomie 6 Patienten

sek. operat. Eingriffe	Anzahl der operativen Eingriffe mit Transplantat / nach Ektomie	
Blutung im Op.-Gebiet	2	2
Wundrevision	1	1
Übernähung eines Ulcus duodeni	1	1
Op. nach Billroth II	1	1
Ureterreimplantation	2	-
Blasenblutung	1	-
Nephrektomie (eigene Nieren)	3	-
Zweittransplantation	-	1
Shunt-Revision/Ektomie	2	-
Aneurysma-Resektion	-	1
Femoro-femoraler Baypass	1	2
Thrombektomie (Baypass)	1	-
Abszeßspaltung	1	1
Oberschenkelamputation	1	-
Transurethrale Prostatektomie	1	-
Tracheotomie	-	1
gesamt	18	11

Insgesamt wurden bei 22 Transplantierten (56,4 %) 41 operative Eingriffe durchgeführt.
13 Patienten wurden 1mal, 4 P. 2mal, 2 P. 3mal, 1 P. 4mal und 2 P. 5mal operativen Sekundäreingriffen unterzogen.

Von den 22 Transplantierten mit sekundär operat. Eingriffen starben bis zum März 1979 12 Patienten.
Von den 17 Transplantierten ohne sekundär operative Eingriffe verstarb bis zum März 1979 1 Patient. Er starb am 3. postoperat. Tag an einer Lungenarterienembolie.

V. Ergebnisse

1. Arterielle Hypertonie

Vor der Transplantation wurden 32 Patienten (82 %) wegen einer arteriellen Hypertonie medikamentös behandelt.

Nach der Transplantation erhielten 23 Patienten (58,9 %) zum Teil temporär zum Teil als Dauermedikation Antihypertensiva.
Bei 6 der Patienten konnten die Antihypertensiva 6 Monate, bei 1 Patienten 2 Jahre nach Transplantation abgesetzt werden.
Bei 11 der 23 Patienten war eine längere Verlaufsbeobachtung der art. Hypertonie nicht möglich. 2 P. verstarben innerhalb von 30 Tagen, 1 P. verstarb 5 Monate nach Transplantation und 8 wurden transplantektomiert.
5 Patienten mit gut funktionierendem Transplantat stehen unter einer Dauermedikation mit Antihypertensiva. Von diesen werden 3 P. 6 Monate, 1 P. 2 Jahre und 1 P. 4 Jahre lang mit einer persistierenden arteriellen Hypertonie beobachtet. Alle diese 5 Patienten hatten im übrigen auch vor der Transplantation eine arterielle Hypertonie. Bei 1 Patienten bestand vor der Transplantation eine maligne Hypertonie und es traten nach der Transplantation exzessive hypertensive Krisen auf, so daß man sich 9 Monate nach der Transplantation zu einer bilateralen Nephrektomie entschloß. In dem danach erfolgten Beobachtungszeitraum von 39 Monaten bedurfte der Patient zunächst zwar noch einer erheblichen Medikation mit Antihypertensiva, insgesamt ließ sich aber die arterielle Hypertonie im Laufe dieser Beobachtungszeit zunehmend besser einstellen.
Von den im März 1979 lebenden 23 Patienten mit funktionierendem Transplantat werden 5 mit Antihypertensiva behandelt. Bei keinem Patienten treten hypertensive Krisen auf.

2. Anämie

Bei Patienten mit ausreichender Transplantatfunktion bildete sich durchschnittlich 4 Monate nach der Transplantation (Minimum 10 Tage, Maximum 12 Monate) die vorher bestandene renale Anämie vollkommen zurück.
Bei einigen Patienten wurde eine Makrozytose beobachtet ohne bestehende Anämie. Bei 1 Patienten blieb eine normochrome Anämie trotz ausgedehnter Diagnostik ätiologisch ungeklärt.

3. Transplantat- und Patientenüberlebenszeit

Von 39 Patienten mit 40 Nierentransplantaten leben noch 26, 23 davon mit funktionierendem Transplantat (Stichtag: 1. März 1979). (Tab. 13)

Tab. 13. Funktionstüchtige Nierentransplantate
Düsseldorf, 1. März 1979

Überlebensdauer	Transplantate
1 - 12 Monate	6
1 - 2 Jahre	4
2 - 3 Jahre	6
3 - 4 Jahre	4
4 - 5 Jahre	3
gesamt	23 (von 40)

12 Transplantate wurden in den ersten 45 postoperat. Tagen wieder entfernt. 5 Patienten verstarben mit funktionierendem Transplantat.

Die Transplantatüberlebenszeit nach 1 Jahr beträgt für Leichennieren 48,0 %, für Verwandtennieren 85,7 % (Tab. 14 und 15).

Tab. 14. Transplantatüberlebenszeit von Leichennieren (n = 32) und Verwandtennieren (n = 8)

Überlebensdauer	Leichennieren	Verwandtennieren
3 Monate	59,3 % (19/32)	87,5 % (7/8)
6 Monate	55,1 % (16/29)	87,5 % (7/8)
1 Jahr	48,0 % (12/25)	85,7 % (6/7)
2 Jahre	47,6 % (10/21)	80,0 % (4/5)
3 Jahre	46,1 % (6/13)	66,6 % (2/3)

Tab. 15. Patientenüberlebensrate nach Ersttransplantation: 31 Leichennierenempfänger, 8 Verwandtennierenempfänger

Überlebensdauer	Leichennieren-empfänger	Verwandtennieren-empfänger
3 Monate	90,3 % (28/31)	87,5 % (7/8)
6 Monate	78,6 % (22/28)	87,5 % (7/8)
1 Jahr	72,0 % (18/25)	85,7 % (6/7)
2 Jahre	57,1 % (12/21)	80,0 % (4/5)
3 Jahre	46,1 % (6/13)	66,6 % (2/3)

Die längste Überlebensdauer zeigte ein 27jähriger Patient mit einer Verwandtenniere (die Mutter als Spenderin). Bei diesem Patienten trat eine zunehmende arterielle Verschlußkrankheit auf, die im wesentlichen auf einen exzessiven Nikotinabusus zurückgeführt wurde, und es kam einige Monate nach einer notwendig gewordenen Beinamputation zum toxischen Herz- und Kreislaufversagen 9 Jahre und 6 Monate nach der Transplantation. Das Transplantat hatte bis zum Tode eine vollbefriedigende Funktion gezeigt.

4. Todesursachen

Von den 39 Nierentransplantatempfängern sind 13 (33,3 %) gestorben (Stichtag: 1. März 1979). 4 von ihnen starben innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation, 5 zwischen 3 und 12 Monaten, 2 zwischen 1 und 2 Jahren, 1 nach fast 3 Jahren und 1 weiterer Patient nach 9,5 Jahren. Die häufigsten Todesursachen waren in jeweils 5 Fällen eine Infektion und ein Herz-Kreislaufversagen (Tab. 16). Bei 10 Patienten wurde die klinische Diagnose durch die Obduktion im wesentlichen bestätigt.

Tab. 16. Todesursachen nach Nierentransplantation

Todesursache	Patienten nach Ektomie	Patienten mit Transplantat
Sepsis	2	1
Pneumonie	1	1
Intestinale Blutung	1	1
Herz-Kreislaufversagen	4	1
Lungenarterienemboli	-	1
gesamt	8	5

5. Rehabilitation nach Transplantation

20 Patienten (74 %, n = 27) konnten 6 Monate nach der Transplantation als voll rehabilitiert eingestuft werden. Insbesondere waren alle körperlich voll leistungsfähig. 18 Patienten gehen einer vollschichtigen Beschäftigung nach, 2 besuchen wieder die Schule, 1 Patient der voll rehabilitierten Gruppe verstarb 9 Jahre und 6 Monate nach durchgehend vollschichtiger Berufsausübung.

1 Patient konnte wegen mangelnder körperlicher Einsatzfähigkeit nach einer Beckenringfraktur (Verkehrsunfall) und einer gleichzeitig bestehenden Hüftkopfnekrose nur unbefriedigend rehabilitiert werden. Ebenso eingestuft werden mußte 1 Patient mit einer beidseitigen Hüftkopfnekrose.
1 weiterer Patient konnte wegen einer persistierenden arteriellen Hypertonie seine Arbeit nicht wiederaufnehmen.
Eine 25jährige Patientin litt schon vor der Transplantation unter einer systemischen Knochendysplasie, die eine wesentliche Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unmöglich machte.
3 Patienten, die nach Transplantektomie erneut in das chron. Dialyseprogramm übernommen werden konnten, erreichten kurze Zeit später die Leistungsfähigkeit wie vor der Transplantation.

VI. Diskussion

zu II. Patientengut

1. Alter und Geschlecht

Die untere Altersgrenze zum Zeitpunkt der Transplantation wird in der Regel mit 5 Jahren, die obere Altersgrenze mit 55 Jahren angegeben (58, 79, 44). Für die meisten Autoren stellen diese Angaben nur Richtwerte dar. Sie orientieren sich nicht am chronologischen, sondern am biologischen Alter des Patienten, vor allem am Zustand der Gefäße (Atherosklerose) und einem evtl. vorhandenen Altersemphysem (79, 44, 25). Die Altersgruppe der 10 - 35jährigen weist für Europa statistisch die beste Transplantat-Überlebenszeit auf (59).
In Düsseldorf wurde angestrebt, nur Patienten bis zu einem Alter von 50 Jahren, möglichst 45 Jahren zu transplantieren. Heute wird das Alter höher angesetzt, maßgebend ist ebenfalls der biologische Status des Patienten.

Eine Analyse von 41.132 Patienten mit renaler Erkrankung ergab eine Geschlechtsverteilung von 60,7 % Männern und 39,3 % Frauen. Entsprechend stellt sich die prozentuale Verteilung bei der Dialyse und der Transplantation dar (48, 2).
Bei uns waren 59 % der transplantierten Patienten Männer, 41 % waren Frauen.

2. Grunderkrankung

Für die Nierentransplantation besteht grundsätzlich die gleiche Indikation wie für die chronische Hämodialyse, d. h. die konservativ nicht beherrschbare terminale Niereninsuffizienz.

Die häufigsten Grundkrankheiten transplantierter (dialysierter) Patienten sind:
Glomerulonephritis 54,7 % (48,4 %), Pyelonephritis 12,3 % (19,8 %), Zystennieren 5,5 % (8,4 %) und Nephrosklerose 5,6 % (-), (2, 48). Unser Patientengut gibt eine ähnliche Verteilung wieder (Tab. 1). Liegt als Grunderkrankung eine Glomerulonephritis vor, so geht man im Vergleich zur Pyelonephritis von einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Transplantationserfolges aus, da es zu einer rekurrierenden GN im Transplantat kommen kann (46, 52, 16).
Am häufigsten ist dies der Fall bei folgenden GN-Formen: fokal-sklerosierende GN, perimembranöse GN, membrano-proliferative GN, rapid-progressive GN, IgG-IgA-Nephropathie (Berger's disease), und insbesondere bei Goodpasture-Syndrom. 7 unserer Patienten wiesen als Grunderkrankung eine membrano-proliferative GN auf (Tab. 1).
2 von ihnen mußten 10 Tage post operationem wegen nicht beherrschbarer ASK transplantektomiert werden. 4 Patienten sind mit funktionierendem Transplantat voll rehabilitiert, 1 Patient befriedigend. Die mittlere Transplantatüberlebenszeit beträgt 12 Monate (Minimum: 5 Monate, Maximum 2 Jahre). Bisher ist bei keinem Patienten ein klinischer Anhalt für eine rekurrierende Glomerulumerkrankung gegeben.
Die Sicherung der Grunderkrankung ist vor allem auch bei Verwandtennierentransplantation wichtig, da eine optimale morphologische Prognose des Transplantates angestrebt wird. Die Diagnosestellung der Grunderkrankung ist möglichst in einem Frühstadium anzustreben, weil hier die Wahrscheinlichkeit einer sicheren Diagnose am größten ist. Im Stadium der Niereninsuffizienz sind das Risiko der dann notwendigen offenen Biopsie und die zu erwartende Chance einer histolog. Einordnung untereinander abzuwägen. Oftmals ist eine eindeutige Diagnose nicht mehr möglich (62).

Insgesamt wurde 19mal (48,7 %) die Diagnose der Grunderkrankung durch die perkutane oder offene Nierenbiopsie gestellt, 9mal stellte man die Diagnose einer GN nach dem klinischen Verlaufsbild.

3. Behandlung mit der chron. Dialyse vor Transplantation

Wenn auch primäre Nierentransplantationen, d. h. ohne vorherige Dialysebehandlung möglich sind, müssen die potentiellen Empfänger einer Leichenniere in der Regel mehrere Monate bis Jahre mit der chron. Hämodialyse behandelt werden, ehe ein geeignetes Transplantat zur Verfügung steht. Innerhalb des Eurotransplantbereiches betrug die mittlere Wartezeit auf ein geeignetes Transplantat 24 Monate. Die mittlere Dialysedauer bis zur Transplantation betrug in unserem Krankengut 21,2 Monate.
Eine möglichst baldige Nierentransplantation ist anzustreben, wenn schlechte Gefäßverhältnisse (Shunt-Komplikationen), psychologische, neurologische, immunologische oder Knochenkomplikationen eine weitere Dialysebehandlung unmöglich machen. Für diese Patienten wurde im europäischen Organaustausch eine gesonderte Liste mit der höchsten Dringlichkeitsstufe zur Transplantation (high urgency) geführt. Bis 1977 wurden 360 Patienten in dieser Liste geführt. Mit einem Transplantatangebot ist in diesem Falle innerhalb von wenigen Wochen, durchschnittlich 6,6 Wochen, zu rechnen (40). Ein Einfluß der Hämodialysedauer vor der Transplantation auf die Transplantat-Funktion besteht offensichtlich nicht (121).

4. Art. Hypertonie vor Transplantation

Der Großteil terminal nieren-insuffizienter Patienten hat eine renale art. Hypertonie.

Sie ist in der Regel durch eine regelmäßige Hämodialyse, Natrium- und Wasserrestriktion und mit Antihypertensiva gut einstellbar (61, 25). Bei 26 Patienten war der renale Hypertonus durch diese Maßnahmen gut kontrollierbar. 6 von 39 Patienten (15 %) zeigten eine maligne art. Hypertonie bei histologisch gesicherter maligner Nephrosklerose (5). In 3 der 6 Fälle gelang die Einstellung des Hochdruckes durch die oben erwähnten Maßnahmen nicht. Erst die bilaterale Nephrektomie dieser 3 Patienten konnte die maligne Hypertonie durchbrechen. Die Häufigkeit der malignen Hypertonie wird auch von anderen Autoren mit 10 - 15 % angegeben (68, 120), der Anteil der malignen Nephrosklerose an der Gesamtzahl der Nierentransplantationen mit etwa 5,6 %. (2).

5. Nephrektomie vor Transplantation

Die früher übliche bilaterale Nephrektomie vor der Transplantation wird heute meistens nur bei spezieller Indikationsstellung durchgeführt. Als Indikation zur Nephrektomie gelten:
renale Infekte (Pyelonephritis), therapierefraktäre maligne Hypertonie, Zystennieren, Nierentumoren, rapidprogressive GN, Goodpasture-Syndrom (81, 44). Bei Goodpasture-Syndrom gilt die bilaterale Nephrektomie unbedingt als Voraussetzung zur Transplantation, da eine rekurrierende Transplantaterkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist. Nach der Nephrektomie sollte wegen der persistierenden Zirkulation von Antibasalmembran-Antikörpern im Serum noch 6 - 12 Monate bis zur Transplantation abgewartet werden; die Antikörper sollten dann möglichst nicht mehr nachweisbar sein (88). Der Hauptgrund gegen die pauschale bilaterale Nephrektomie ist die noch erhaltene Erythropoetin-Bildung und eine evtl. vorhandene Restdiurese.

Außerdem glauben einige Autoren, daß die Eigennieren gerade einen gewissen Schutzmechanismus darstellen, indem sie Antibasalmembran-Antikörper vom Transplantat fernhalten (25).

zu III. Vorbereitungen zur Transplantation

Unabdingbare Voraussetzung für ein gutes Gelingen der Transplantation ist die exakte klinische und immunologische Voruntersuchung des potentiellen Empfängers und des Spenders.

1. Klinische Voruntersuchung

Nach der Transplantation können ansonsten nicht schwerwiegende Veränderungen (Ulcusanamnese, chron. Infekte, kardio-vaskuläre Erkrankungen) unter der immunsuppressiven Therapie zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Am wichtigsten erscheint bei der Voruntersuchung des Patienten (Tab. 3) der Ausschluß florider oder chron. Infektionen.

2. Immunologische Voruntersuchungen

Der Erfolg einer Nierentransplantation ist heute weitgehend von immunologischen Faktoren abhängig.

a) ABO-System

Während die Kompatibilität im ABO-Blutgruppensystem zwischen Spender und Empfänger eine unabdingbare Voraussetzung für die Transplantation darstellt, wurden von uns wie auch von den meisten anderen Transplantationszentren Untergruppen im ABO-System sowie der Rhesusfaktor nicht berücksichtigt.

b) HLA-Histokompatibilität

Durch Unterschiede im Muster der genetisch determinierten Transplantationsantigene (Histokompatibilitätsantigene) kommt es noch relativ häufig zu immunologischen Abstoßungen des Transplantates. Die Bildung der Transplantationsantigene wird von Genen auf dem Chromosom 6 gesteuert. Diese HLA-Antigene (HLA = human leukocyte antigen) sind speziesspezifische Strukturen, die auf den Oberflächen (Zytoplasmamembran) aller kernhaltigen Körperzellen und Thrombozyten lokalisiert sind; gegen sie richten sich nach der Transplantation bei Abstoßungsreaktion humorale Antikörper des Organempfängers, was eine Zerstörung des Transplantates zur Folge haben kann. Fremde HLA-Antigene können durch Bluttransfusionen, Gravidität und/oder frühere Transplantationen zu einer Sensibilisierung des Empfängers führen und eine hyperakute oder akzelerierte Abstoßung des Transplantates bewirken. Bei potentiellen Organempfängern wird deshalb regelmäßig nach solchen sogenannten zytotoxischen Antikörpern gefahndet. Das Chromosom Nr. 6 hat die Loci: A, B, C, D. Die Antigene von A - C werden serologisch definiert, die Antigene des D-Locus zellulär, mittels der gemischten Lymphozytenkultur (MLC). Die Aufgabe der Histokompatibilitätstestung liegt für die Nierentransplantation in der Auswahl einer Spender-Empfängerkombination, die in den Gewebseigenschaften, also den ABO- und HLA-Antigenen am besten übereinstimmen.
(123, 9, 14, 73, 101).

In dem hier aufgeführten Patientengut wurden die serologisch definierbaren Antigene des A-, B- und C-Locus bestimmt. Auf die Bestimmung der lymphozytär-definierten Antigene des D-Locus muß heute bei Leichennierentransplantationen noch verzichtet werden, da die Inkubation der MLC ca. 5 Tage benötigt.

Da die Antigene des HLA-C-Locus in der Transplantationsimmunologie eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen (113), spricht man schon von einer "full-house Identität", wenn alle 4 HLA-Antigene des A- und B-Locus bei Empfänger und Spender übereinstimmen (auf jedem der beiden Loci ein Antigen bei 2 HLA-Chromosomen). Von einem "good match" spricht man bei 2 - 3 Identitäten, von einem "bad match" bei 1 oder keiner Identität hinsichtlich der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger.

Obwohl eine strenge Korrelation zwischen der Kompatibilität der serologisch bestimmbaren HLA-Antigene bei Spender und Empfänger hinsichtlich des Transplantatüberlebens nicht besteht, geht aus den meisten Transplantationsstatistiken hervor, daß bei guter Übereinstimmung, insbesondere bei HLA-Identität, die Ergebnisse der Transplantation von Leichennieren verbessert werden können (1, 40). Bei Transplantation einer "full-house Niere" ist mit einer 15 - 20 % längeren Transplantatüberlebenszeit, im Gegensatz zu einer Niere ohne HLA-Identität, zu rechnen (1). Die europäischen Transplantationszentren (40, 42, 31) errechneten höhere Korrelationen zwischen dem Matchgrad und der Transplantatüberlebensrate als die nordamerikanischen Zentren (11, 105, 121, 93). Es wird vermutet, daß im europäischen Raum die Bevölkerungsstruktur genetisch homogener und dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung auf dem HLA-D-Locus und evtl. mit anderen bislang unbekannten Gewebseigenschaften größer ist (121, 31). Anhand unserer Daten ergibt sich keine Korrelation zwischen Transplantatüberlebenszeit und dem HLA-Matchgrad. So beträgt die Transplantatüberlebensrate für Leichennieren nach 1 Jahr bei 0-match 50 % (n = 5), bei 2 Identitäten 75 % (n = 6), bei 3 Identitäten 55,5 % (n = 11) und bei 4 Identitäten 37,5 % (n = 9). Nach 2 Jahren ergibt sich eine ähnliche Verteilung.

Während einige Autoren betonen, daß eine Übereinstimmung der Antigene des HLA-B-Locus wichtiger sei als eine Übereinstimmung der HLA-A-Antigene (89, 84), kommt eine Untersuchung von 1386 Patienten zu dem Schluß, daß die Tendenz zwar erkennbar sei, aber die Differenz in der Transplantatüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Übereinstimmung der Antigene entweder des HLA-A-Locus oder des HLA-B-Locus nicht statistisch signifikant ist (1).

c) MLC-Stimulation

Die Transplantatüberlebenszeit sowohl bei der Verwandten- als auch bei Leichennierentransplantation ist signifikant besser, wenn in der gemischten Lymphozytenkultur eine geringe oder keine Stimulation der Lymphozyten beobachtet wird (28). Der MLC-Test kommt für die Leichennierentransplantation wegen der zeitlichen Inanspruchnahme nicht in Frage, hingegen hat er sich bewährt bei der Verwandtennierentransplantation. Mit dem Wissen, daß ein negativer Ausfall des MLC-Testes gleichbedeutend mit einer Identität auf dem D-Locus ist, strebt man derzeit an, bei Leichennierenspendern außer den HLA-A, -B, -C auch den -D-Locus zu typisieren, um auf diesem Wege eine bessere Transplantatüberlebensrate zu erzielen.

d), f) Screening auf zytotoxische Antikörper/Crossmatch

Präformierte, zirkulierende, zytotoxische Antikörper im Serum des potentiellen Empfängers können entstehen durch Bluttransfusionen, vorangegangene Schwangerschaften und Transplantationen.

Reagieren diese Antikörper mit den Lymphozyten des Nierenspenders kann eine hyperakute oder akzelerierte humorale Abstoßungsreaktion des Transplantates auftreten. Bei Patienten mit zytotoxischen Antikörpern kommt naturgemäß häufiger ein positives Crossmatch vor. Die Chance ein geeignetes Transplantat zu erhalten, ist bei dieser Patientengruppe geringer. Bei positivem Crossmatch beträgt das Risiko einer hyperakuten Abstoßungsreaktion 80 %. Die Funktionsdauer des Transplantates in Abhängigkeit von präformierten Antikörpern zeigt keine Verschlechterung bei bis zu 5 % zytotoxischen Antikörpern (2), erst darüber hinaus tritt eine statistisch signifikante Verschlechterung der Transplantatüberlebensrate auf (2). Bei keinem unserer transplantierten Patienten lagen zytotoxische Antikörper vor; die Kreuzprobe war in allen Fällen negativ.

e) Bluttransfusionen vor Transplantation

Nach Untersuchungen von Opelz, van Hoff, Festenstein, Perkins und anderen wird der Gabe von Bluttransfusionen ein positiver Effekt auf die Transplantatüberlebensrate unterstellt (90, 119, 42, 95). Untermauert wurden diese Ergebnisse durch Transplantationen bei Rhesusaffen (118). Meinungsverschiedenheiten bestehen über die Anzahl der zu verabfolgenden Transfusionen. Einige Gruppen kommen zu dem Ergebnis, daß 1 - 4 Transfusionen ausreichend seien und 5 - 9 bzw. mehr als 10 Bluttransfusionen keine statistisch signifikante Verbesserung erbringen (2). Opelz und andere kommen anhand von 1360 Leichennierentransplantationen zu dem Ergebnis, daß die Effizienz präoperativer Bluttransfusionen proportional zur Anzahl der verabreichten Einheiten wächst.

Dabei wurden nur Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat verwendet, da laut Opelz gefriergetrocknete Einheiten die Transplantatüberlebenszeit praktisch nicht beeinflussen. Eine einzige Bluttransfusion sei ebensowenig wirksam wie die intraoperative Transfusion (92).
Der Wirkungsmechanismus der Bluttransfusionen als Schutz des Transplantates ist noch unbekannt.
Diskutiert wird:

- Eine induzierte Immuntoleranz;
  das Immunsystem des Empfängers erkennt die fremden Transplantat-Antigene nicht mehr.

- Transfundierte Leukozyten verursachen ein Enhancement-Phänomen. Sogenannte blockierende Antikörper sollen dabei die Rezeptorstellen an den für die Erkennung fremder Gewebsantigene verantwortlichen Lymphozyten besetzen und damit eine Sensibilisierung bzw. die Bildung sogenannter Effector-T-Zellen verhindern (115).

- Transfundierte Lymphozyten stimulieren Lymphozyten des Empfängers, die zu sogenannten Suppressor-Zellen transformiert werden. Diese Zellen schützen das Transplantat, indem sie Zellen der Immunabwehr des Empfängers an der Zerstörung des Transplantates hindern.

Die Nachteile der Transfusion sind:

- Die Gefahr einer Hepatitis.
- Sensibilisierung des Empfängers.

Insbesondere soll nochmals betont werden, daß ein Organempfänger bei negativem Crossmatch und mehr als 50 % zytotoxischer Antikörper dennoch eine erhöhte Abstoßungsrate aufweist. Patienten, die nach wenigen Transfusionen lymphozytotoxische Antikörper entwickeln, werden als sogenannte "high responder" bezeichnet, die Prognose für die Transplantation ist schlecht, eine rasche Abstoßung des Transplantates ist die Regel.

Eine zweite Patientengruppe bildet keine Antikörper oder nur sehr langsam nach vielen Transfusionen. Sie werden als "low responder" bezeichnet, ihr Immunsystem scheint sehr langsam zu reagieren; die Prognose für die Transplantation ist folglich ausgezeichnet (91, 92).

Wir haben uns aufgrund der vorgenannten Untersuchungsergebnisse zu Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat bei unseren potentiellen Empfängern entschlossen. Nur 5 von 39 Patienten haben vor der Transplantation keine Transfusionen erhalten, außerdem wurden alle Patienten intraoperativ transfundiert. Statistische Schlüsse sind wegen des fehlenden größeren Vergleichskollektivs nicht transfundierter Patienten nicht möglich.

3. Verwandtennierentransplantation

Die Ergebnisse nach Verwandtennierentransplantation mit gutem HLA-match sind denen bei Leichennierentransplantation überlegen. Dies trifft sowohl für die Transplantation unter Geschwistern als auch bei Übertragung der Niere eines Elternteils auf ein Kind und umgekehrt zu (2), (Tab. 13 und 14). Es besteht dabei, im Gegensatz zur Leichennierentransplantation, eine strenge Korrelation zwischen der Kompatibilität im HLA-System und dem Transplantationserfolg (73, 84).

Bei Übereinstimmung von genetischen Markern, wie z. B. den HLA-Antigenen insbesondere den HLA-D-Antigenen, ist bei engen Blutsverwandten auch die Identität bisher noch nicht erfaßbarer, auf derselben chromosomalen Region lokalisierter Histokompatibilitäts-Systeme wahrscheinlich. Dies würde erklären, warum bei Verwandtennierentransplantation eine viel bessere Korrelation zwischen HLA-Typisierung und Transplantationserfolg als bei Leichennierentransplantation besteht (73).

Weitere Vorteile der Verwandtennierentransplantation sind: Abkürzung der Dialyseperiode vor der Transplantation und geringere Häufigkeit des postoperat. Nierenversagens.

zu IV. Intra- und postoperativer Verlauf

1. Operativ-technisches Vorgehen

Die Technik der Nierentransplantation ist weitgehend standardisiert (20). Nach den ersten 9 Nierentransplantationen wurde auch bei uns das Verfahren der sogenannten externen Ureteroneozystostomie angewendet (56, 70). Der Vorteil dieses Verfahrens: Bei einem Ureterleck oder einer Stenose, verursacht durch schlechte Technik, Infektion oder Abstoßung, kann der Spenderureter exzidiert werden und eine Anastomose zwischen Nierenbecken der Spenderniere und Empfängerureter gelegt werden.

2. Intraoperative Komplikationen

Bei 12 Transplantationen traten intraoperative Komplikationen auf. Hauptsächlich bedingt durch technische Schwierigkeiten bei der Bildung der Gefäßanastomosen. Das Auftreten der Komplikationen, 10mal während der ersten 20 Transplantationen und 2mal während der letzten 20 Transplantationen, spricht für eine enge Beziehung zwischen Erfahrung des Operationsteams und dem Auftreten von intraoperativen Komplikationen. Mit zunehmender Erfahrung des Operationsteams nehmen offensichtlich intraoperative Komplikationen bis auf ein Minimum ab.
Dies ist v. a. wichtig für Komplikationen im Bereich der Gefäßanastomose, da hier die warme Ischämiezeit u. U. erheblich verlängert wird.

3. Grundsätzliches postoperatives Vorgehen

Die Isolierung der Patienten in einer Sterileinheit in den ersten 14 postoperat. Tagen hat sich bei uns bewährt. Die Zahl der Infektionen und insbesondere die Zahl der tödlich verlaufenden Komplikationen war niedriger als in anderen Zentren (s. E. Dolc).
Das Einbringen eines zentral-venösen Katheters wurde vermieden, da die Diagnose eines Temperaturanstieges in der frühen postoperat. Phase dadurch erheblich erschwert worden wäre.

4. Immunsuppressive Therapie und Antibiotikatherapie/ Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie

Für die erfolgreiche Nierentransplantation muß unbedingt die Möglichkeit gegeben sein, trotz genetischer Differenzen zwischen Spender und Empfänger, Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, die zur Zerstörung des Transplantates führen. Die wichtigste Methode zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen stellt die Immunsuppression dar. Durch Applikation immunsuppressiver Pharmaka wird dabei die Immunantwort des Empfängers unspezifisch unterdrückt. Eckpfeiler der medikamentösen Therapie sind Azathioprin und Kortikosteroide.
Das Problem der erhöhten Infektionsgefahr unter immunsuppressiver Therapie wurde an unserem Patientengut in der Arbeit von E. Dolc abgehandelt.

a) Azathioprin

Azathioprin ist ein Purinanalog, nahe verwandt dem 6-Mercaptopurin. Purinanaloge bewirken eine Hemmung der Antikörperproduktion, indem sie auf die Synthese der Nukleinsäuren einwirken (13). Desgleichen bewirkt Azathioprin eine Änderung der Lymphozytenaktivität (7, 106).

Die Dosierung des Azathioprins lag bei ca. 2 - 4 mg/kg/die und richtete sich in den ersten Tagen nach der Transplantation nach dem Körpergewicht des Patienten und ab etwa dem 6. Tag nach den absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut. Die Lymphozytenzahlen sollten möglichst absolut nicht unter 1.000/ml abfallen.

Eine der Nebenwirkungen des Azathioprins ist die toxische K n o c h e n m a r k s d e p r e s s i o n , die sich in Leukopenien und Thrombozytopenien manifestiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Azathioprindosis stärker reduziert werden, als es dem aktuellen Leukozytenwert entspricht (88, 116). Bach und Hamburger kommen jedoch zu dem Ergebnis, daß keine Beziehung zwischen der Toxizität und der Nierenfunktion besteht (8, 51). Wir sahen eine Knochenmarksdepression in 5 Fällen. 3 der 5 Patienten zeigten eine normale Nierenfunktion, bei den 2 anderen Patienten war die Nierenfunktion eingeschränkt, sie wurden jedoch dialysiert. Eine Reihe von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte hingegen keine Knochenmarksdepression. Eine grundsätzliche Dosisreduzierung des Azathioprins bei eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht vorgenommen. Maßgeblich für die Dosierung waren im Einzelfalle die hämatologischen Parameter (Leukozyten, Thrombozyten).

Ein weiteres Problem der Langzeitbehandlung mit Azathioprin ist dessen potentiell h e p a t o t o x i s c h e Wirkung (126). Auf die leberschädigende Wirkung des Azathioprins führen wir den z. T. massiven Anstieg der SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase bei 2 Patienten zurück.

Während die histologische Untersuchung der Leber (toxische Hepatitis mit Cholestase) des 50jährigen Patienten diese Verdachtsdiagnose untermauerte, bestehen bei der 22jährigen Patientin Zweifel hinsichtlich der alleinigen Ursache der Leberschädigung durch Azathioprin. Bei der Patientin wurde Azathioprin für ca. 2 Jahre durch Cyclophosphamid (1 - 3 mg/kg/die) ersetzt, dennoch kam es temporär zu erheblichen Fermentanstiegen und zu keiner Zeit zu einer Normalisierung der Enzymwerte. Das Leberpunktat ergab die Zeichen einer toxischen Hepatitis ohne Cholestase.

b) Kortikosteroide

Neben Azathioprin spielen Kortikoide die wichtigste Rolle in der immunsuppressiven Therapie. Die Einflüsse der Kortikosteroide auf immunologische Vorgänge sind vielfältig. Sie entwickeln lympholytische Wirkungen, antiphlogistische Wirkungen, sie inhibieren die Proteinsynthese und haben einen Einfluß auf die Komplementaktivität (41, 30). Der genaue Mechanismus, wie die Steroide ihre immunsuppressive Wirkung entfalten, ist allerdings noch unbekannt. Am wichtigsten erscheinen dabei die supprimierende Wirkung auf die Lymphozyten und die antiphlogistischen Eigenschaften.

Als Steroid kam bei uns 6-Methylprednisolon zur Anwendung. Nach einer initialen Stoßtherapie von 1 g 6-Methylprednisolon an jeweils 3 Tagen wurde angestrebt, die orale Dosis langsam von ca. 2 mg/kg/die auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 - 0,3 mg/kg/die zu senken.

Die steroidbedingten Komplikationen sind grundsätzlich die gleichen, wie sie bei jeder Langzeitsteroidbehandlung auftreten (51).

Bei allen Transplantierten zeigte sich in Abhängigkeit von der Steroiddosis eine mehr oder weniger stark ausgeprägte C u s h i n g e s i e r u n g . Die Häufigkeit eines S t e r o i d d i a b e t e s wird bei Leichennierentransplantation mit 8 % angegeben (102). Ein gehäuftes Auftreten läßt sich bei der Therapie einer akuten ASK beobachten. In unserem Patientengut trat nur bei 1 Patientin am 50. postoperat. Tag ein passagerer, insulinbedürftiger Diabetes auf. Es lag ein zeitlich enger Zusammenhang mit einer akuten ASK vor, die mit Grammdosen Methylprednisolon therapiert wurde. Ein Insulinmangeldiabetes infolge einer Insulinitis im Verlauf einer Virusinfektion wurde bei dieser Patientin ebenfalls diskutiert; ein Beweis konnte aber nicht erbracht werden (Insulintagesprofile, Virusserologie).

Zu den gefährlichsten Komplikationen der Steroidbehandlung gehören gastrointestinale U l c e r a t i o n e n und B l u t u n g e n (72). Die Mortalität der gastrointestinalen Komplikationen wird mit bis zu 75 % angegeben (100). Neben den Steroiden spielen Urämie, Stress und Infektion eine weitere wichtige Rolle bei dem Zustandekommen dieser Komplikation (4, 74). Zur medikamentösen Ulkusprophylaxe werden den Patienten Antacida und in neuester Zeit H_2-Rezeptorenblocker (Cimetidin) verabreicht (74). Wichtig erscheint das Auffinden von besonders magengefährdeten Patienten vor der Transplantation. Bei Magen-/Duodenalulcera oder erheblicher Hyperazidität können die gastrointestinalen Komplikationen nach der Transplantation durch eine prophylaktische Vagotomie, Pyloroplastik oder 2/3-Resektion des Magens drastisch gesenkt werden (100, 15). Rasmussen und Blohmé gehören zu den Autoren, die eine operative Ulkus-Prophylaxe bei allen Patienten mit geplanter Nierentransplantation fordern und selbst auch durchführen.

Bei uns besteht eine feste Indikation zur prophylaktischen Magenoperation nur bei magengefährdeten Transplantationskandidaten (Ulkusanamnese, erhöhte Säuresekretion, nachweisbares Ulkus). Eine generelle operative Prophylaxe wurde nicht durchgeführt. Nach der Transplantation diente als Ulkusprophylaxe: Gabe der Steroide nur morgens gegen 8.00 Uhr, Verabreichung von Antacida und Cimetidin. In 4 Fällen kam es trotzdem postoperativ zu einem blutenden Ulcus duodeni, bei 1 Patienten zusätzlich zu einer errosiven Gastritis. Während bei 2 Patienten die Ulkusblutung konservativ beherrscht werden konnte, war bei den beiden anderen eine chirurgische Intervention notwendig. Beide Patienten verstarben postoperativ innerhalb von 2 Wochen, nachdem es erneut zu profusen gastrointestinalen Blutungen gekommen war.

Eine weitere Nebenwirkung der Steroide stellen die Knochenkomplikationen dar: steroidbedingte O s t e o p o r o s e sowie aseptische K n o c h e n n e k r o s e n . Der genaue Wirkungsmechanismus, wie es zur aseptischen Knochennekrose kommt, ist unbekannt. Wahscheinlich ereignen sich diese Knochenveränderungen sekundär zu einer Osteonekrose mit resultierenden Mikrofrakturen. Veränderungen im Lipidstoffwechsel, Mikro-Fettembolien, verursacht durch hohe Steroidspiegel, scheinen patho-genetisch wichtig zu sein (17). Die Häufigkeit der aseptischen Knochennekrose wird mit 3,4 % - 14 % angegeben. Es besteht eine signifikante Korrelation mit der Höhe der verabreichten Steroiddosis (53). In der Regel ist der Femorkopf betroffen, gefolgt vom Oberarmkopf (25). Der Umstand, daß auch Patienten mit nur geringen absoluten Steroidmengen eine aseptische Knochennekrose entwickelten, andere Patienten mit höheren Dosen jedoch nicht, konnte durch die Existenz eines prädisponierenden Faktors geklärt werden.

Man wies nach, daß ein persistierender Hyperparathyreoidismus unter der Steroidtherapie in der Posttransplantationsphase eine Prädisposition für eine aseptische Knochennekrose darstellt (19, 24).
2 unserer Patienten entwickelten ungefähr 1 Jahr nach der Transplantation eine beidseitige avaskuläre Hüftgelenksnekrose. Einer der beiden Patienten erhielt 12 g Methylprednisolon als Stoßtherapie, der andere 22,5 g (6 akute ASK). Die Knochennekrosen dürften v.a. bei dem letztgenannten Patienten auf die applizierte Steroidmenge zurückzuführen sein.

Nur eine untergeordnete Bedeutung spielte bei uns die Verabreichung von Cyclophosphamid, ALG und die lokale Röntgenbestrahlung.

c) Cyclophosphamid

Cyclophosphamid gehört zur Gruppe der alkylierenden Substanzen. Es verhindert eine Hypersensibilisierung durch direkten Einfluß auf das Immunsystem, dabei weist Cyclophosphamid, ähnlich den Glucocorticoiden und den Purinanalogen, eine erhebliche entzündungshemmende Potenz auf (116). Cyclophosphamid kommt in der immunsuppressiven Therapie hauptsächlich nur als Ersatzmedikament für Azathioprin zur Anwendung, bei Leberfunktionsstörungen (geringere lebertoxische Wirkung) und beim Auftreten gravierender Nebenwirkungen des Azathioprins (51, 39). In Düsseldorf brauchte Azathioprin, wegen des Verdachtes auf eine hierdurch bedingte Leberschädigung, nur bei 1 Patientin durch Cyclophosphamid ersetzt zu werden. In 11 weiteren Fällen wurde CP als Zusatztherapie bei sehr schweren akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Andere Kliniken verfahren ähnlich (54).

d) AHLG

Nach eingehenden Tierversuchen versprach man sich von den Antilymphozytenglobulinen (AHLG) eine spezifische Ausschaltung immunkompetenter Lymphozyten und damit einen immunsuppressiven Effekt auf vorwiegend zellulär vermittelte Immunreaktionen. Eine gleichzeitige oder gleich intensive Unterdrückung humoraler Reaktionen sollte dabei vermieden werden und dadurch die Möglichkeit geschaffen sein, eine Abstoßung des Transplantates zu verhindern, ohne die Infektabwehr drastisch herabzusetzen (66, 98).

In der klinischen Anwendung blieb das AHLG jedoch in seiner Wirksamkeit hinter den aus dem Tierexperiment abgeleiteten Erwartungen zurück, da v. a. auch Herstellungsart, Reinheitsgrad, Applikationsart, tägliche Dosis und Gesamtmenge in die klinische Beurteilung mit eingehen und den Nachweis eines therapeutischen Nutzens erschweren (18, 87). Gesichert erscheint, daß Anzahl und Heftigkeit akuter ASK in den ersten Wochen nach der Transplantation statistisch signifikant unter der AHLG-Therapie abnehmen (18). Bisher hat jedoch noch niemand den gesicherten Nachweis erbracht, daß AHLG das Transplantatüberleben eindeutig verbessert.

Nebenwirkungen der Therapie mit AHLG sind:
Fieber, Thrombosen, Thrombozytopenie und Anämie. Unvermeidlich, weil auf dem gewünschten immunsuppressiven Effekt beruhend, ist die Schwächung der Infektabwehr. Ernster zu bewerten sind allergische und hyperorganische Reaktionen, die auf immunologische Reaktionen des Empfängers auf das zugeführte Fremdprotein zurückgeführt werden. Zur Vermeidung der anaphylaktischen Reaktion sollte jeder Patient vor Applikation von AHLG auf eine Vorsensibilisierung mittels Tier-IgG getestet werden (18).

ÄHLG wurde von uns nur in einem einzigen Falle einer schweren Abstoßungskrise intravenös verabreicht. Es kam dabei 2 Tage nach Behandlungsbeginn zu einer ausgedehnten beiderseitigen Thrombosierung der Armvenen und einem Thrombozytenabfall auf 100.000/mm^3. Die Therapie wurde vorzeitig abgesetzt.

e) Lokale Röntgenbestrahlung

Die lokale Röntgenbestrahlung des Transplantates hat zum Ziel, in das Transplantat eingewanderte Lymphozyten zu zerstören (57). Die lokale Röntgenbestrahlung ist als alleinige immunsuppressive Maßnahme ungeeignet und kann deshalb nur als Zusatztherapie dienen. So kommt die Röntgenbestrahlung in vielen Zentren bei akuter Abstoßung des Transplantates und/oder routinemäßig in der ersten Woche nach der Transplantation zur Anwendung (69, 3). Als Nebenwirkungen können akute Funktionsstörungen der Niere und Schmerzen auf der bestrahlten Seite auftreten (116). Wir wendeten die lokale Röntgenbestrahlung nur bei 1 Patienten an. Das Transplantat wurde am 2., 4., 6. und 8. postoperat. Tag mit jeweils 120 rad bestrahlt.

Weitere immunsuppressive Maßnahmen sind: Die Gabe von Aktinomycin und die Ductus-thoracicus-Lymphdrainage sowie die Thymektomie und Splenektomie (51, 116). Diese Maßnahmen haben sich nicht als Routine-Verfahren durchsetzen können und wurden von uns bei keinem Patienten angewendet.

f) Antibiotikatherapie

Über den Nutzen prophylaktisch verabreichter Antibiotika in der frühen postoperat. Phase bestehen unterschiedliche Auffassungen.

Die Befürworter der Antibiotikaprophylaxe glauben eine geringere Häufigkeit von Infektionen, v. a. Wundinfektionen zu beobachten (112). Die Gegner der Antibiotikaprophylaxe sehen eine gesteigerte Häufigkeit von Infektionen mit resistenten Erregern (116). Wir haben uns grundsätzlich zur Verabreichung von Breitbandantibiotika in der frühen postoperat. Phase entschlossen. 32 von 39 Patienten erhielten als Antibiotikaprophylaxe Ampicillin, nur 3 Patienten erhielten keine prophylaktischen Antibiotika. Nach unseren retrospektiven Untersuchungen (E. Dolc) hat sich die Antibiotikaprophylaxe jedoch nicht bewährt.

5. Postoperative Frühbiopsien

Um einen Überblick über die ischämischen Veränderungen des Transplantates zu gewinnen, wurde wenige Minuten nach Anastomosenschluß bei 19 Patienten eine Nierenfrühbiopsie entnommen. Transplantate mit ischämischen Veränderungen zeigten wesentlich häufiger ein akutes postoperatives Nierenversagen (8 von 11 Transplantaten) als Transplantate ohne histologisch nachweisbare ischämische Veränderungen (2 von 8 Transplantaten). Komplikationen durch die intraoperative Biopsie traten nicht auf.

6. Ischämiezeiten

Die Möglichkeit zur Organkonservierung ist für die Gewinnung von Nierentransplantaten von entscheidender Bedeutung, da die nachträgliche Gewebetypisierung und die Ermittlung von geeigneten Empfängern in der Regel mehrere Stunden bis Tage dauert. Die Grundlage aller üblichen Konservierungsverfahren ist die Stoffwechseldrosselung der Spenderniere durch Hypothermie (49). Erzielt wird die Hypothermie durch Perfusion der Spenderniere mit einer kalten Elektrolytlösung (29).

Die beiden Verfahren der Wahl sind: hypotherme Lagerung und maschinelle Dauerperfusion.
Das Transplantat kann mittels hypothermer Lagerung bis zu 24 Std. konserviert werden, ohne daß ein statistisch signifikanter Unterschied in der Transplantatfunktionsrate gegenüber kürzeren Konservierungszeiten zu verzeichnen wäre (1).
Bei der maschinellen Dauerperfusion beträgt die Konservierungszeit sogar bis zu 72 Std. (112). Konservierungszeiten von 36 - 67 Stunden sollen dabei keine statistisch signifikante Minderung der Transplantatfunktion gegenüber Konservierungszeiten von 4 - 23 Stunden ergeben (111).
Die Transplantatüberlebensrate nach hypothermer Lagerung ist mit der nach maschineller Dauerperfusion identisch (112, 1). Alle unsere Transplantate wurden mittels hypothermer Lagerung konserviert.
Die mittlere kalte Ischämiezeit betrug 10,7 Stunden (Minimum 10 min., Maximum 26 Std.). Eine Abhängigkeit der Funktionsdauer der transplantierten Niere von der Dauer der kalten Ischämiezeit konnte nicht festgestellt werden.
Aufgrund experimenteller Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß v. a. eine längere warme Ischämiezeit einen schädigenden Einfluß auf die Spenderniere hat (114). Die frühe Manifestation des Ischämieschadens findet im Bereich der Nierenrinde statt, und zwar in erster Linie in den proximalen Tubulusabschnitten (96). Zwischen 30 und 60 min. warmer Ischämiezeit sollen die Nierenschäden vollkommen reversibel sein. Zwischen 60 und 90 min. kommt es zu schwereren Läsionen, die sich nur langsam zurückbilden. Bei einer warmen Ischämiezeit von mehr als 90 min. treten irreversible Schäden auf (51). Akute Tubulusnekrosen infolge einer zu langen warmen Ischämiezeit führen zu erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten, da sie frühe Abstoßungsreaktionen oder Komplikationen im Bereich des Ureters verschleiern können (12).

Die mittlere 1. und 2. warme Ischämiezeit betrug 44 min. (Minimum 26 min., Maximum 90 min.). Anhand unserer Untersuchungen kommen auch wir zu dem Schluß, daß die Wahrscheinlichkeit für ein akutes postoperat. Nierenversagen mit zunehmender warmer Ischämiezeit deutlich zunimmt (Tab. 6, Abb. 3).

7. Postoperatives Nierenversagen (ANV) und Hämodialyse nach Transplantation

In der frühen postoperativen Phase ist die stündliche Registrierung der Nierenfunktion zur frühzeitigen Erkennung eines akuten Nierenversagens von großer Bedeutung (25, 51). Unterschieden werden ein polyurisches und ein oligo-anurisches ANV.

a) Polyurisches Nierenversagen

Das polyurische ANV ist wahrscheinlich durch eine osmotische Diurese mit verminderter Reabsorption in den proximalen Tubulusabschnitten bedingt. Mögliche Ursachen dafür sind (51, 116):

- hyperosmolares Plasma der Patienten infolge erhöhtem Blut-Harnstoff,
- Wasser- und Salzretention trotz vorangegangener Dialyse,
- eine zu lange warme Ischämiezeit (Beeinträchtigung der Tubulusreabsorption).

Wir sahen bei 8 unserer Patienten ein primär polyurisches ANV mit einer Urinausscheidung von bis zu 22,8 bzw. 35 1/24 Std.

b) Oligo-anurisches Nierenversagen

Das oligurische-anurische ANV stellt ein großes differentialdiagnostisches Problem dar, vor allem, wenn die Oligurie/Anurie erst mit einer Latenz von 24 - 48 Std. auftritt und vorher eine annähernd normale Diurese bestanden hat. Die Schwierigkeit besteht in der Unterscheidung einer reversiblen Oligurie/Anurie infolge einer zu langen warmen Ischämiezeit von einer Oligurie/Anurie, bedingt durch andere Ursachen, die ein sofortiges therapeutisches Eingreifen nötig machen würden. Die Ursachen der Oligurie/Anurie bei der Transplantation lassen sich in 3 Gruppen unterteilen (112, 51, 116):

- prärenale Ursachen: Hypovolämie, Herzversagen, Anastomosenverschlüsse (Thrombosen, Nähte),
- renale Ursachen: ischämische Tubulusnekrosen, hyperakute Abstoßung, frühe akute Abstoßungsreaktion,
- postrenale Ursachen: Katheterverschluß (Koagel), Urinfistel, Ureter-Verschluß, Verschluß/Einengung der V. renalis.

Die Behandlung der Oligurie/Anurie hängt dabei von ihrer Ätiologie ab. Die große Bedeutung einer guten initialen Transplantatfunktion für die spätere Transplantatfunktion und das Transplantatüberleben wiesen Hansen und Skov nach (52a). Anhand von 2 Patientenkollektiven stellen sie fest, daß die Transplantatüberlebensrate nach 1 Jahr in einer Gruppe 68 % und in der anderen Gruppe 46 % beträgt. Beide Gruppen waren hinsichtlich Histokompatibilität und Ischämiezeiten identisch, auch das Patientenalter zeigte keine signifikante Differenz. Der einzige Unterschied zwischen beiden Gruppen war die initiale Transplantatfunktion.

Bei 10 unserer Patienten kam es postoperativ zu einem primär oligo-anurischen Nierenversagen. Wir sahen dabei sowohl Übergänge von der Oligurie zur normalen Ausscheidung als auch Übergänge in eine kurze polyurische Phase sowie persistierendes oligurisches Nierenversagen bis zur Entfernung des Transplantates.
Von 12 transplantektomierten Patienten war zuvor bei 9 ein akutes postoperatives Nierenversagen aufgetreten.

c) Hämodialyse nach Transplantation

Die Anzahl der Patienten, die nach der Transplantation von Leichennieren erneut für befristete Zeit dialysiert werden müssen, wird mit 25 - 50 % angegeben (111, 25). In unserem Patientengut mußten 41 % der Leichennierenempfänger hämodialysiert werden. In 10 Fällen betrug die Hämodialysedauer weniger als 10 Tage, in 6 Fällen 20 - 50 Tage. Von den insgesamt 17 dialyse-bedürftigen Patienten hatten 14 ein postoperatives akutes Nierenversagen gehabt (Tab. 6).

8. Abstoßungsreaktionen des Transplantates

Die häufigste Indikation zur Exstirpation eines Transplantates ist in mehr als 60 % aller Fälle die unbeherrschbare Abstoßungskrise (1, 21). Der Großteil der Transplantatabstoßungen fällt in die Kategorie der akuten Abstoßungen, die insbesondere innerhalb der ersten 4 Monate beobachtet werden kömmen (69). Die akute ASK führt in der Regel nicht zu einer sofortigen Zerstörung des Transplantates; die induzierten Nierenveränderungen scheinen weitgehend reversibel und therapeutisch beeinflußbar zu sein (112, 69, 27).

Aus diesen Gründen kommt der frühzeitigen Diagnose einer akuten ASK und der rasch einsetzenden Therapie eine außerordentlich große Bedeutung zu.

9. Diagnose der akuten Abstoßungsreaktion (ASK)

Die Diagnose der akuten ASK kann sich sehr schwierig gestalten, da ein sicherer Abstoßungstest fehlt. Die Diagnosestellung erfolgt aufgrund einer sorgfältigen klinischen Analyse unter Berücksichtigung von Laborbefunden und Funktionsprüfungen (80). Eine Aussage erlaubt nur die Synopsis aller erhobenen Befunde, weil keiner der Einzelbefunde für eine akute ASK spezifisch ist (80, 37). Die von uns erhobenen k l i n i s c h e n B e f u n d e bei einer akuten ASK sind in Tab. 8 dargestellt. Sie stimmen weitgehend mit denen anderer Transplatationszentren überein (80, 112, 39). Als besonders zuverlässige klinische Parameter erwiesen sich: ein Anstieg der Temperatur um durchschnittlich 0,9° (Minimum 0,4°, Maximum 2,3°), eine deutliche Reduktion des Allgemeinzustandes und eine Abnahme der Diurese um durchschnittlich 1.192 ml (Minimum 600 ml, Maximum 3.000 ml). Schwellung des Transplantates, Schmerzen im Transplantatbereich sowie ein deutliches lokales Ödem wurden bei einer akuten ASK relativ selten beobachtet (Tab. 8).

Bei 15 Patienten verlor der Blutdruckanstieg als Ausdruck einer ASK an Aussagekraft, da die Patienten wegen einer manifesten arteriellen Hypertonie mit Antihypertensiva behandelt wurden. Bei 8 weiteren Patienten verhinderte die Hämodialyse die Beurteilung einer Zunahme des Körpergewichtes und den Rückgang der Diurese als ASK-Parameter.

Der empfindlichste und zuverlässigste L a b o r p a r a m e t e r in der Diagnostik einer akuten ASK (Tab. 9) ist der Serumkreatininspiegel (23, 112).

Eine Erhöhung des Serumkreatinins um 0,2 - 0,5 mg % oder mehr gegenüber der Basiskonzentration gilt als zuverlässigstes Zeichen einer akuten ASK (23), obwohl auch der Kreatininanstieg vieldeutig sein kann. So findet man einen Anstieg des Serumkreatinins außer bei einer akuten ASK auch bei Hyperglykämie (76), Ureterstenose, Infektion, Lymphozele, Stenose der A. renalis und rekurrierender Grunderkrankung (77).
Während einer ASK sahen wir einen Anstieg des Kreatinins im Serum um durchschnittlich 0,5 mg % in 31 von 42 Fällen (73,8 %) (Tab. 9 und 10). Parallel mit dem Anstieg des Kreatinins fiel die Kreatininclearance in 27 von 35 Fällen (77,1 %) um durchschnittlich 20 ml/min. ab. Während wir einen Abfall der Natriumkonzentration im Urin um durchschnittlich 22 mval/24 Std. in 27 von 29 Fällen (93,1 %) beobachteten, einen Anstieg der Osmolalität im Urin aber nur in 19 von 32 Fällen (59,3 %), kommt Chisholm et al. zu dem Schluß, daß die Osmolalität im Urin ein wesentlich verläßlicherer Parameter sei als die Natriumkonzentration im Urin (26). Ein Anstieg des Harnstoff-N im Serum war bei 24 von 38 (63,1 %) akuten ASK zu verzeichnen. Berücksichtigt werden muß dabei, daß die Harnstoff-N-Konzentration im Serum von der Proteinaufnahme, von der Körpertemperatur und von der Steroiddosis abhängig ist (23). In 34 von 50 Fällen (68 %) einer ASK sahen wir schließlich einen Abfall des Hämoglobins. Auch andere Autoren kommen zu dem Ergebnis, daß eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten einer Anämie und einer akuten ASK besteht (25, 60). Jepson berichtet jedoch, daß es in der Frühphase einer akuten ASK durch Gefäßläsionen zu einem massiven Anstieg von Erythropoietin und damit zur Polyzythämie kommen kann (60).
Aus den Tab. 9 und 10 geht hervor, daß sämtliche anderen von uns durchgeführten Laboruntersuchungen keine eindeutigen Veränderungen während einer ASK ergaben.

Von anderen Arbeitsgruppen werden zusätzlich folgende Untersuchungen bei Verdacht auf eine ASK durchgeführt: zytologische Untersuchung des Urinsedimentes (107), Bestimmung der Lysozymkonzentration im Urin (23), Aktivitätsmessung der Serumlactatdehydrogenase (6) und immunologische Bestimmungen von Gewebsantigenen, Gamma-Globulinbruchstücken und Fibrinogenspaltprodukten im Urin (127). Diese Verfahren weisen jedoch keine höhere Spezifität auf als die in Tab. 8 und 9 genannten ASK-Parameter und erfordern z. T. einen sehr großen Aufwand (immunologische Bestimmungen).
Während die Isotopennephrographie (64) bei unseren Patienten routinemäßig in der Diagnostik einer ASK zur Anwendung kam, wurde die Kameraszintigraphie (124) und die Renovasographie (65) nicht eingesetzt.
Die Indikation zur Biopsie wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt. Während manche in ihrer Anwendung sehr großzügig sind (78), beschränken sich andere auf diagnostisch unklare Situationen (105). Sie betonen, daß die Biopsie nicht ungefährlich ist, und die histologischen Nierenveränderungen oftmals auch keine eindeutige Diagnose zulassen (105, 23, 51). Bei uns wurde die Biopsie zur Diagnose einer ASK bei 3 Patienten eingesetzt. In allen 3 Fällen lag eine diagnostisch unklare Situation vor, die mit anderen Maßnahmen nicht abzuklären war.

Einfluß der akuten ASK auf das Transplantatüberleben

Eine oder mehrere Abstoßungsreaktionen führen nach Untersuchungen von Rai und Lytton zu einer drastischen Verschlechterung der Ein-Jahres-Transplantatüberlebensrate (99, 77, 75). Mit steigender Anzahl von Abstoßungsreaktionen ist die Tendenz zunehmend (99). In unserem Patientengut hatten 8 von 12 Patienten (66,6 %), die keine akute ASK gehabt hatten nach 1 Jahr ein funktionierendes Transplantat.

Von 21 Patienten mit mindestens einer akuten ASK zeigten noch 10 Patienten (47,6 %) nach 1 Jahr ein funktionierendes Transplantat.
Damit weisen unsere Ergebnisse zwar dieselbe Tendenz auf wie die Untersuchungen der oben genannten Autoren, aber die Differenz im Transplantatüberleben bei Patienten mit und ohne akute ASK fällt in unseren Untersuchungen weniger deutlich aus.

10. Differentialdiagnose der akuten Abstoßungsreaktion

Zur Differentialdiagnose der akuten ASK siehe Punkt: IV.10.

11. HLA-System und akute Abstoßungsreaktionen

Die Beziehungen zwischen HLA-System und akuter Abstoßungsreaktion sind unter Punkt: IV.11. und unter Punkt: VI. Diskussion, zu III.2., aufgeführt.

12. Therapie der akuten ASK

Bei frühzeitiger Diagnose und rechtzeitig einsetzender Therapie können über 80 % der akuten ASK wenigstens partiell erfolgreich behandelt werden (37). Bei der Behandlung der akuten ASK haben sich die sogenannten "Grammstöße" mit jeweils 1 g 6-Methylprednisolon i. v. für die Dauer von 3 Tagen in den meisten Transplantationszentren durchgesetzt (38, 69, 86). Die orale Prednison-Dosis wird dabei in einigen Zentren wieder auf 50 mg/die erhöht, falls sie diese Menge bereits unterschritten hat, in anderen Zentren wird sie unverändert beibehalten (Tab. 15).

Tab. 17. Vergleich der in verschiedenen Transplantationszentren angewandten Therapieprinzipien bei akuter Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation (modifiziert aus: 39)

Klinik	Methylprednisolon 1 g/Tag i.v.	Orale Prednisondosis	AHLG	Azathioprin	Transpl. Bestrahlung
Essen (Eigler 1977)	+	unverändert	Ø	unverändert	(+)
Louvain (Alexandre 1977)	+	unverändert	+	unverändert	+
Zürich (Largiader 1974)	+	50 mg/Tag	+	unverändert	+*
München (Land 1977)	+	50 mg/Tag	+	unverändert	Ø
Boston (Merrill 1975)	+	unverändert	Ø	unverändert	+*
Minneapolis (Najarian 1976)	+	50 mg/Tag	Ø	unverändert	+

*Bei Nichtansprechen der Therapie

Unterschiedliche Meinungen bestehen hinsichtlich des therapeutischen Nutzens des Antilymphozytenglobulins und der Transplantatbestrahlung in der Therapie einer akuten ASK (Tab. 17). Die Azathioprindosis wird in der Regel unverändert beibehalten oder je nach Leukozytenzahl gesenkt.

Im Gegensatz zu dem hier dargestellten geläufigen Therapieschema einer akuten ASK führen einzelne Zentren keine intravenöse Stoßtherapie mit Methylprednisolon durch (104). Sie erhöhen statt dessen die orale Steroiddosis auf ca. 3 mg/kg und reduzieren in der Folge die Steroide schrittweise bis auf 30 mg/die (abhängig von der Erhaltungsdosis vor der ASK).

Unser therapeutisches Vorgehen bei einer akuten ASK ist unter Punkt: IV.12. dargestellt. Zusätzlich zu den in Tab. 17 aufgeführten immunsuppressiven Verfahren wurde in 11 Fällen bei einer schwer beherrschbaren akuten ASK Cyclophosphamid verabreicht. Im Durchschnitt bekamen unsere Patienten 6,6 g Methylprednisolon i. v. appliziert (Minimum 3 g, Maximum 22,5 g).
Während wir in Abhängigkeit vom Gesamtzustand der Patienten auch mehr als 3 Abstoßungskrisen (1 x 5, 1 x 6) mit Grammdosen Methylprednisolon behandelten, fordern andere Kliniken nur unter besonderen Umständen eine dritte ASK mit hohen Steroiddosen zu therapieren (104, 77). An der Universitätsklinik in San Francisco wurden zwischen 1968 und 1975 655 Nieren transplantiert. Von 1968 bis 1972 wurde eine agressive immunsuppressive Therapie durchgeführt, ab 1972 wurde diese Therapie durch eine restriktives Behandlungsschema ersetzt (104). Das dort seit 1972 in Gebrauch befindliche immunsuppressive Schema enthält folgende Richtlinien:

- keine Steigerung der immunsuppressiven Therapie nach der 2. Abstoßungskrise,
- keine Steigerung der immunsuppressiven Therapie, wenn die Nierenfunktion nach der 1. ASK nicht fast zur Norm zurückkehrt,
- keine Steigerung der immunsuppressiven Therapie zur Behandlung einer chronischen Abstoßung,
- keine Behandlung der Abstoßungsreaktion bei Leukozytenzahlen von weniger als 2.000/mm^3,
- individuelle immunsuppressive Erhaltungsdosis, um Nebenwirkungen zu vermeiden,
- drastische Reduktion der Steroide und von Azathioprin bei floriden Infektionen.

Eine Abstoßungsreaktion wurde dort nur mit einer Erhöhung der oralen Prednisondosis auf 3 mg/kg/die und eine 3. ASK überhaupt nicht mehr behandelt. Trotzdem sind die Ergebnisse nach 1 und 2 Jahren sowohl hinsichtlich Transplantatüberlebenszeit als auch vor allem Patientenüberlebenszeit deutlich besser geworden.
Die Patientenüberlebensrate (Leichennieren) der restriktiv behandelten Gruppe B betrug nach 1 Jahr 90 %, nach 2 Jahren 87 %, verglichen mit 81 % bzw. 74 % der agressiv behandelten Gruppe A.
Die Transplantatüberlebensrate (Leichennieren) der Gruppe B betrug 55 % bzw. 50 % nach 1 bzw. 2 Jahren, verglichen mit 49 % nach 1 Jahr und 42 % nach 2 Jahren der Gruppe A.
Die Häufigkeit der Infektionen mit tödlichem Ausgang konnte drastisch gesenkt werden. Während der Anteil der Infektionen an den Todesursachen in der Gruppe A noch 57 % ausmachte, betrug er in der Gruppe B nur noch 17 % (104).

13. Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie

Die Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie werden unter Punkt VI. Diskussion, zu IV.4., behandelt.

14. Komplikationen im Implantationsbereich

a) Nierengefäßkomplikationen

Als Komplikationen im Bereich der Nierengefäße traten in unserem Krankengut eine Thrombose der A. renalis, der V. renalis und eine Ruptur der art. Anastomose auf. Die Häufigkeit der arteriellen Stenose wird mit 3 - 11,8 % angegeben (72).

Klinische Zeichen der arteriellen Stenose sind: schwer einstellbarer Bluthochdruck, ein Stenosegeräusch über dem Transplantat und eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die eine Abstoßungsreaktion vortäuschen kann. Ursachen für die Stenose der A. renalis können sein: Atherosklerose, fehlerhafte chirurgische Technik, Intimaläsion der Spenderniere durch die Katheterspitze bei der hypothermen Perfusion, oder durch Überdehnung der Gefäße bei Nierenentnahme und eine Gefäßabknickung durch zu lange Gefäße (83). Häufige und schwer beherrschbare ASK scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen.
Wir sahen eine Thrombose der art. Anastomose bei 4 Patienten (10 %). In 3 der 4 Fälle waren intraoperative Probleme bei der Gefäßadaptation aufgetreten. Die Häufigkeit der venösen Anastomose scheint mit 0,5 - 4 % weit geringer zu sein (72). Klinische Symptome sind: Oligurie/Anurie, Schwellung des Transplantates, Hämaturie, Proteinurie und ein ipsilaterales Beinödem. Als Ursache kommen Abstoßungsreaktionen, Traumen der venösen Gefäße und ein erhöhter venöser Druck durch eine Lymphozele oder ein Hämatom in Frage (72). Bei einer 50jährigen Patientin wurde eine Thrombose der venösen Anastomose erst bei der Obduktion festgestellt. Histologisch ergaben sich fortgeschrittene Zeichen einer zellulären und vaskulären ASK.
Die Häufigkeit der Anastomosenruptur wird mit 2 - 4 % angegeben. Sie ist in der Regel ein dramatisches Ereignis, das mit stechenden Schmerzen im Bereich des Transplantates oder der Operationswunde einhergeht, gefolgt von einem Kreislaufkollaps. Bedingt ist die Anastomosenruptur durch eine fehlerhafte operative Technik oder sekundär durch eine Infektion der Anastomose (25).

In unserem Patientengut konnten wir nur eine arterielle Anastomosenruptur diagnostizieren. Histologisch wurden im Bereich der Ruptur Zeichen einer Abstoßungsreaktion nachgewiesen.

b) Blutungen im Operationsgebiet

Blutungen im Operationsgebiet traten nur innerhalb der ersten 12 postoperat. Tage auf, und sind wahrscheinlich nur in Zusammenhang mit der kurz vorangegangenen Operation zu sehen.

c) Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen in der postoperativen Phase können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Zum einen bewirkt die Grundkrankheit (Proteinmangel), zum anderen die immunsuppressive Therapie eine verzögerte Wundheilung. Wundhämatome und Urinfisteln sind in vielen Fällen Wegbereiter für eine Wundinfektion, die fatale Auswirkungen haben kann (perinephritische Abszesse, Sepsis) (63). Wir beobachteten eine sekundäre Wundheilung in 10 Fällen, 5mal lag dabei eine Urinfistel vor. 6 von 12 Transplantektomierten wiesen eine sekundäre Wundheilung auf. In 2 Fällen war eine nach Transplantektomie aufgetretene bakterielle Wundinfektion Ausgangspunkt einer tödlich verlaufenen Sepsis.

d) Lymphozele

Bei der Lymphozele handelt es sich um eine Lymphansammlung in der Gegend des unteren Nierenpols am Ort der Freilegung der Iliakalgefäße, offenbar infolge durchtrennter, aber nicht ligierter Lymphgefäße (12). Die Häufigkeit wird mit 2 - 18 % angegeben (72).

Erreicht die Lymphozele eine gewisse Größe, kann sie durch Kompression des Transplantates und/oder des Ureters eine Abstoßungsreaktion vortäuschen. Wichtige diagnostische Hinweise sind außerdem: eine ipsilaterale Beinschwellung und Verdrängung der Harnblase, Ektasie des Ureters und des Nierenhohlsystems (Urogrammbefunde). Wir stellten die Diagnose einer Lymphozele nur bei 1 Patienten.

15. Urologische Komplikationen

Die urologischen Komplikationen in der postoperativen Phase sind für das Patienten- und Transplantatüberleben von großer Wichtigkeit (94). Bis zu 12 % aller transplantierten Nieren müssen sekundär wegen technischer Schwierigkeiten wieder entfernt werden. Die urologischen Komplikationen spielen dabei die größte Rolle (25). Jede urologische Komplikation ist nach Belzer et al. eine technische Komplikation und sollte deshalb grundsätzlich vermeidbar sein (12).

Eine Urinfistel (Ureter) kann zweierlei Ursachen haben. Am häufigsten ist ein zu kurzer Spenderureter, der unter Zug implantiert wurde (12). Des weiteren kann sich eine distale Ureternekrose aufgrund inadäquater Blutversorgung des Ureters bei der Organentnahme zu einer Urinfistel ausbilden (94). Als Symptome werden ein Nässen der Operationswunde oder aber Schmerzen im Rücken und nachfolgend im Unterbauch, bedingt durch eine retroperitoneale Urin-Infiltration, angegeben (50). Bestätigt wird die Diagnose mittels Zystogramm und Radio-Isotopenuntersuchung. Mit 8 Fällen (20 %) war bei uns die Urinfistel die häufigste urologische Komplikation.

Salvatierra sah nach 540 Nierentransplantationen in 0,5 % der Fälle eine Urinfistel (103).

Eine Ureterstenose kann durch intraoperative Torsion des Ureters entstehen, oder wenn die Durchtrittsstelle des Ureters in der Blase bei der Ureteroneozystostomie zu eng gestaltet wurde. Eine Ureterkompression (Transplantat, Lymphozele) kann ebenso wie ein Abszeß zur Ureterstenose führen. Mittels i. v. Urogramm und Isotopennephrogramm konnten wir bei 2 Patienten eine Ureterstenose diagnostizieren.
Urologische Komplikationen in der späteren postoperativen Phase, wie vesiko-ureteraler Reflux und subvesikale Hindernisse mit Restharnbildung und konsekutiver Veränderung des oberen Harntraktes, können ebenfalls zu einer Verschlechterung der Transplantatfunktion führen (97). 35 % von 75 untersuchten Patienten (Pflüger et al.) wiesen einen vesiko-ureteralen Reflux auf. Wobei die überwiegende Mehrheit 28 % einen Reflux in das Nierentransplantat ergab (97). Pflüger et al. nehmen an, daß auch die Ureteroneozystostomie mit Schrägkanal keine suffiziente Antirefluxplastik darstellt. Den Reflux in die eigenen Nieren erklären sie mit der Inaktivität der Ureterstümpfe mit nachfolgender Atrophie der Ureterwand (97). Von 21 untersuchten Patienten konnten wir bei 3 (14,2 %) einen Reflux in das Transplantat feststellen. In allen 3 Fällen war der Ureter end zu seit ohne Tunnelung anastomosiert worden. Bei 18 Patienten mit einer externen Ureteroneozystostomie mit Tunnelung zeigte sich kein Reflux. Eine Patientin, deren Ureter ebenfalls mit dieser Technik implantiert worden war, zeigte einen Reflux in den Ureter der eigenen linken Niere.
Subvesikale Harnabflußstörungen, wie wir sie in 2 Fällen sahen (Blasenhalsstenose, Adenomyomatose), sind sicher nicht als spezifische Spätkomplikation nach Nierentransplantation zu werten. Sie bedeuten jedoch wegen der Möglichkeit einer Harnrückstauung eine potentielle Gefahr für das Transplantat.

16. Zweiteingriffe nach Transplantation

Obwohl einige Autoren Angaben über Zweiteingriffe nach Transplantation machen, ist nur aus wenigen Mitteilungen ersichtlich, wie hoch die Frequenz der Eingriffe und ihre Erfolgsaussichten sind. So berichtet Bakkaloglu von 65 Zweiteingriffen bei 39 Patienten (33 %) mit funktionierendem Transplantat (10) und von der Mühlen von 57 Zweiteingriffen bei 27 Patienten (50 %) (122).
Bei uns wurden 22 Transplantierte (56,4 %) 41 operativen Zweiteingriffen unterzogen. Der mit Abstand häufigste Eingriff war mit 12 Fällen die Transplantektomie. Sie nimmt damit fast 30 % aller Zweiteingriffe ein. 9 Transplantate wurden wegen immunologischer Komplikationen entfernt, 3 Transplantate wahrscheinlich wegen technischer Schwierigkeiten. Auffällig ist die hohe Mortalität nach Transplantektomie. Von 12 transplantektomierten Patienten verstarben 9, davon 7 innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation (1 Patient verstarb mit funktionierendem Zweittransplantat, 1 Patient verstarb 3 Jahre nach der Transplantektomie). Daraus folgern wir, daß die Indikation zur Transplantektomie früher gestellt werden muß, damit die Patienten erneut ohne größere Komplikationen in das chron. Dialyseprogramm übernommen werden können.
Die hohe Zahl weiterer verschiedener operativer Eingriffe ergibt sich aus den vielen Komplikationsmöglichkeiten nach der Nierentransplantation (Tab. 12).
Von den 22 Transplantierten mit sekundär operativen Eingriffen starben bis zum März 1979 12 Patienten (92,3 % aller Verstorbenen). Von 17 Patienten ohne sekundär operat. Eingriffe verstarb nur 1 Patient. Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Todesursache und einem der 41 Zweiteingriffe ist jedoch nicht ersichtlich.

Wenn überhaupt, so ergibt sich die Todesursache aus der Komplikation, die zu dem Zweiteingriff zwang. Festzuhalten bleibt, daß Patienten, die sich einem Zweiteingriff unterziehen mußten, eine wesentlich höhere Mortalitätsrate aufweisen als Patienten ohne Zweiteingriff. Diese Aussage wird von anderen Autoren bestätigt (71).

zu V. Ergebnisse

1. Arterielle Hypertonie

Während Hamburger die Meinung vertritt, daß bei fast allen hypertonen Patienten der Blutdruck nach der Transplantation fast augenblicklich zur Norm zurückkehrt (51), teilen andere Autoren diese Überzeugung nicht. Sie halten die persistierende arterielle Hypertonie nach der Transplantation für eine häufige Komplikation (bis zu 83 % der Leichennierentransplantationen) (112, 25).
Als pathogenetische Ursachen der Hypertonie werden angesehen: ungenügende Blutzufuhr des Transplantates (Stenose der A. renalis), zu hohe Reninausscheidung der eigenen Nieren, hypertensiver Effekt der Steroide, schlechte Sofortfunktion des Transplantates und eine chronische Abstoßungsreaktion (25). Eine akute Abstoßungsreaktion führt nur zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg. Als Ursache wird eine erhöhte Reninfreisetzung und/oder andere vasoaktive Substanzen infolge ischämischer Schädigung des Transplantates angenommen (25).
Wir sahen in unserem Patientengut eine deutlich geringere Häufigkeit des Hypertonus nach der Transplantation. Vor der Transplantation mußten 32 Patienten (82 %) permanent wegen einer arteriellen Hypertonie medikamentös behandelt werden.

Nach der Transplantation erhielten 23 Patienten (58,9 %) jedoch zum Teil nur temporär Antihypertensiva. Von den im März 1979 lebenden 23 Patienten mit funktionierendem Transplantat werden 5 (21,7 %) mit Antihypertensiva behandelt. Von den 6 Patienten mit maligner Hypertonie vor der Transplantation (3mal Nephrektomie, 3mal medikamentös einstellbar) traten postoperativ nur bei 1 Transplantierten exzessive hypertone Krisen auf. Erst nach bilateraler Nephrektomie 9 Monate nach der Transplantation ließ sich die arterielle Hypertonie zunehmend besser einstellen. Dennoch konnte dieser Patient bis zum Stichtag (4 Jahre und 3 Monate nach der Transplantation) seinen Beruf wegen des persistierenden Bluthochdruckes nicht wiederaufnehmen.

2. Anämie nach Transplantation

Die Anämie terminal niereninsuffizienter Patienten ist in erster Linie durch die inadäquate Erythropoietin-Bildung der Nieren bedingt. Bluttransfusionen können nicht als Therapie der Wahl angesehen werden, da sie den letzten Stimulus zur Erythropoietin-Sekretion unterdrücken würden (32).
Weiterhin trägt ein Eisendefizit zur Anämie bei. Es entsteht durch ungenügende Aufnahme mit der Diätkost und durch chron. Blutverluste (errosive Gastritis, Laboruntersuchungen, chron. Dialyse). Eine sekundäre Rolle spielt die Hämolyse des urämischen Patienten und die Verluste von Folsäure und Vitamin B_{12} während der Dialyse (32, 45). Die Anämie terminal nieren-insuffizienter Patienten soll v. a. für die hochgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit verantwortlich sein (67). Nach der Transplantation kommt es nach Untersuchungen von Hamburger und Lange innerhalb von 6 - 12 Wochen zu einem vollständigen Rückgang der Anämie, was u. a. die bessere kreislaufdynamische Leistungsfähigkeit der transplantierten Patienten erklären könnte (51, 67).

Wir sahen in unserem Patientengut ebenfalls eine vollkommene Rückbildung der Anämie durchschnittlich 4 Monate nach der Transplantation. Eine Makrozytose, wie wir sie bei einigen Patienten beobachteten, wurde ebenfalls von anderen Autoren beschrieben (51).

3. Transplantat- und Patientenüberlebensrate

Tab. 18 vergleicht die Transplantat- und Patientenüberlebensrate nach Nierentransplantation in der Universitätsklinik Düsseldorf mit anderen Statistiken.

Tab. 18. Transplantatüberlebensrate nach Leichennierentransplantation. Patientenüberlebensrate in Parenthese. Erstransplantation

Klinik	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	n
Düsseldorf März 1979	48 % (72 %)	47 % (57 %)	46 % (46 %)	31
Salvatierra 1977 (105)	56 % (87 %)	47 % (82 %)	44 % (80 %)	601
13th HRTR (2)	50 % (69 %)	43 % (63 %)	40 % (61 %)	1877
EDTA 1977 (125)	53 % (76 %)	47 % (69 %)	44 % (64 %)	5792/ (12670)

Während die Transplantatüberlebensrate unserer kleinen Fallzahl durchaus mit der großer Zentren vergleichbar ist (Tab. 18), ist die Patientenüberlebensrate nach 2 und 3 Jahren im Vergleich schlechter. Besonders groß ist der Unterschied in der Patientenüberlebensrate unserer und anderer Kliniken (Tab. 18) zu den Ergebnissen von Salvatierra et al. (105).

Salvatierra selbst sieht als Grundvoraussetzung einer hohen Patientenüberlebenszeit eine möglichst geringe Dosierung der immunsuppressiven Mittel, und wenn nötig eine frühzeitige Entfernung des Transplantates, so daß eine sofortige erneute komplikationslose Übernahme des Patienten in das chronische Hämodialyseprogramm möglich ist (104). Seine Auffassung, daß derzeit eine möglichst lange Patientenüberlebenszeit nur durch eine enge Kombination von Dialyse und Transplantation möglich ist - und nicht durch die alternative Anwendung - wird von vielen anderen Autoren bestätigt (55, 54, 67).
Ein Erfolg der Nierentransplantation ist heute weitgehend abhängig von immunologischen Faktoren. Während die Transplantatüberlebensrate in den letzten 10 Jahren fast stagniert (2, 85), konnte die Patientenüberlebensrate stetig verbessert werden (2). Verbesserungen hinsichtlich der Transplantatüberlebensrate können erst durch Fortschritte auf immunologischen Gebieten erzielt werden (73). Ansatzpunkte dafür bietet eine höhere Übereinstimmung hinsichtlich der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger durch Typisierung des HLA-D-Locus und eine spezifischere Suppression bzw. Ausschaltung der Immunantwort des Empfängers (VI. Diskussion, IV.4.)

4. Todesursachen

Von 4624 untersuchten Todesfällen war mit 40 % der Fälle eine Sepsis alleine oder in Kombination mit einer Transplantatabstoßung häufigste Todesursache (1).
Andere häufige Todesursachen waren gastrointestinale Blutungen in 4,3 %, Myokardinfarkt in 4,2 % und cerebrovaskuläre Ursachen in 3,3 % der Fälle. Ferner verstarben etwa 2 % der Patienten an einer Lungenemboli (1).
Von unseren 39 Nierentransplantatempfängern sind bis zum März 1979 13 (33,3 %) gestorben.

8 der 13 Patienten waren durchschnittlich 18 Tage post operationem (Punkt: IV.6.) transplantektomiert worden. Bei 6 Patienten lag ein Zeitraum von 2 Monaten bis 2 Jahre zwischen der Transplantektomie und dem Tode. Die Todesursache kann deshalb nicht als direkte Folge der Transplantation bzw. Transplantektomie angesehen werden (Tab. 16). Die Todesursachen der beiden Patienten, die kurz nach der Transplantektomie starben, waren in dem einen Falle eine Candidasepsis, in dem anderen Falle eine Pneumonie. Von den 5 nicht transplantektomierten Patienten starben 3 mit einem gut funktionierendem Transplantat (Klebsiellasepsis, Lungenarterienemboli, Magen-Darmblutung). Die beiden restlichen Patienten starben an einer Pneumonie bzw. an einem akuten Herzversagen bei koronarer Herzerkrankung (Tab. 16).

5. Rehabilitation

In der Regel ist der Patient mit funktionierendem Transplantat nicht nur voll rehabilitiert, er ist geheilt von der terminalen dialysebedürftigen Niereninsuffizienz (27). Die Dialysebehandlung stellt im Gegensatz zur Transplantation eine rein symptomatische Therapie der terminalen Niereninsuffizienz dar. Die künstliche Niere ersetzt in der gegenwärtig verfügbaren Form nur ungefähr 7 % der normalen exkretorischen Nierenfunktion und die innersekretorische Funktion überhaupt nicht (67). Auch ist der Anteil der Nebenerkrankungen während der Dialysebehandlung im Gegensatz zur Transplantation relativ hoch (27).

Weitere Vorteile der Transplantation gegenüber der chron. Dialyse sind:

Fortfall der diätetischen Beschränkung, keine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr, Fortfall der psychologischen Belastung (Abhängigkeit von der Maschine), kein erhöhtes Hepatitisrisiko und eine meist rasche Besserung der renalen Anämie, Polyneuropathie und der renalen Osteopathie (51). Tab. 19 stellt die verschiedenen Verfahren zur Therapie der terminalen Niereninsuffizienz gegenüber und ermittelt, welches Therapieverfahren die beste Rehabilitation ermöglichte.

Tab. 19. Rehabilitationsgrad in % nach 3 Monaten oder längerer Behandlungszeit (48)

Rehabilitationsgrad	Klinikdialyse 15489	Heimdialyse 3827	Leichennieren 3376	Verwandtennieren 707
Vollbeschäftigung	33,8 %	64,1 %	66,3 %	74,3 %
Teilbeschäftigung	24,8 %	15,7 %	12,4 %	10,3 %
Arbeiten z.Z. nicht	20,9 %	14,0 %	12,9 %	9,6 %
Nicht rehabilitiert	20,4 %	6,2 %	8,4 %	5,3 %
Rehabilitationsgrad in % nach mehr als 2 Jahren				
Vollbeschäftigung	36,5	68,0	72,9	80,5
Teilbeschäftigung	26,1	14,5	10,3	8,8
Arbeiten z.Z. nicht	19,0	12,3	7,6	6,9
Nicht rehabilitiert	18,4	5,2	7,1	3,7

Aus der Tab. 19 geht hervor, daß in der Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz die Nierentransplantation die beste Chance zu einer guten Rehabilitation bietet. Von den im März 1979 noch lebenden 27 Transplantierten sind 20 Patienten voll rehabilitiert. Das sind 51,2 % aller transplantierten Patienten (n = 39). 3 Patienten müssen als unbefriedigend rehabilitiert bezeichnet werden. 2 davon haben eine nur mangelnde körperliche Einsatzfähigkeit wegen einer beidseitigen Hüftkopfnekrose (Punkt: VI. Diskussion, zu IV.4.b). Der 3. Patient konnte seine Arbeit infolge einer persistierenden arteriellen Hypertonie nicht wiederaufnehmen. Selbst die bilaterale Nephrektomie der eigenen Nieren brachte keine wesentliche Besserung (Punkt: VI. Disskussion, zu V.1.).

VII. Zusammenfassung

An der Düsseldorfer Universitätsklinik wurden vom 11. Dezember 1968 bis zum 1. März 1979 32 Leichennieren und 8 Lebendspendernieren auf 39 Patienten übertragen.
Anhand des kleinen gut dokumentierten Krankengutes sollte die Darstellung und Bewertung der verschiedenen Parameter in der Diagnostik und Therapie der akuten Abstoßungsreaktion erfolgen. Außerdem sollten die wichtigsten klinischen Komplikationen des postoperat. Verlaufes (mit Ausnahme der Infektionen) aufgezeichnet und hinsichtlich Ursache und Vermeidbarkeit analysiert werden.
Die akute ASK führt in der Regel nicht zu einer sofortigen Zerstörung des Transplantates, die induzierten Nierenveränderungen scheinen weitgehend reversibel und therapeutisch beeinflußbar zu sein. Aus diesen Gründen kommt der frühzeitigen Diagnose einer akuten ASK und der rasch einsetzenden Therapie eine außerordentlich große Bedeutung zu.
Als besonders zuverlässige klinische Parameter in der Diagnostik einer akuten ASK erwiesen sich:

- Anstieg der Temperatur um durchschnittlich 0,9°
- Deutliche Reduktion des Allgemeinzustandes
- Abnahme der Diurese um durchschnittlich 1.192 ml

Die empfindlichsten und zuverlässigsten Laborparameter waren:

- Abfall der Natriumkonzentration i. U. um durchschnittlich 22 mval/24 Std. in 93,1 % der Fälle
- Abnahme der Kreatininclearance um durchschnittlich 20 ml/min. in 77,1 % der Fälle
- Anstieg des Kreatinins i. S. um 0,5 mg % in 73,8 % der Fälle

Sämtliche anderen, von uns durchgeführten Laboruntersuchungen ergaben keine eindeutigen Veränderungen während einer ASK. Es konnte kein für eine Abstoßungsreaktion spezifischer Einzelbefund ermittelt werden. Nur die Synopsis aller erhobenen Befunde erlaubte eine Aussage.

Von den zahlreichen anderen Komplikationen des postoperat. Verlaufes sind nachfolgend nur noch einmal die wichtigsten aufgeführt.
Nach Einarbeitung des Operationsteams waren operativtechnische Komplikationen weitgehend vermeidbar. Im Vordergrund standen Komplikationen, die aus den Nebenwirkungen der unbedingt notwendigen immunsuppressiven Therapie resultierten. Die Dosierung der Immunsuppressiva sollte deshalb so niedrig wie eben möglich gehalten werden. Eine Steigerung der Steroiddosis zur Therapie einer 3. akuten ASK sollte nur noch unter besonderen Umständen erfolgen.
Komplikationen im Implantationsbereich und im Bereich der ableitenden Harnwege gaben z. T. Anlaß zu erheblichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten.
Der mit Abstand häufigste Zweiteingriff nach Transplantation war die Transplantektomie. Die hohe Zahl weiterer verschiedener operativer Eingriffe ergab sich aus den vielen Komplikationsmöglichkeiten nach der Nierentransplantation. Patienten, die sich einem Zweiteingriff unterziehen mußten, wiesen eine wesentlich höhere Mortalitätsrate auf als Patienten ohne Zweiteingriff. Ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Todesursache und einem der 41 Zweiteingriffe war jedoch nicht ersichtlich. Wenn überhaupt, so ergab sich die Todesursache aus der Komplikation, die zu dem Zweiteingriff zwang.

Die Transplantat- bzw. Patientenüberlebensrate betrug bei Leichennierentransplantation nach 1 Jahr 48,0 % bzw. 72,0 %, bei Verwandtennierentransplantation nach 1 Jahr betrug sowohl die Transplantat- als auch die Patientenüberlebensrate 85,7 %. 51,2 % aller transplantierten Patienten konnten am Stichtag (1. März 1979) erneut einer vollschichtigen Berufsausübung nachgehen.
Insgesamt gesehen entsprechen unsere eigenen Ergebnisse weitgehend denen anderer Autoren.

VIII. Literaturverzeichnis

1. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry:
The 12th Report of the Human Renal Transplant Registry.
J. Amer. med. Ass. 233 (1975), 787

2. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry:
The 13th Report of the Human Renal Transplant Registry.
Transplantation Proceedings 9 (1977), 9

3. Ahlmen J., G. Claes, A. Gustafssohn, B.Storm, L.E. Gelin:
Immunsuppressive Regime in 514 Renal Transplant Recipients.
In: Renal transplantation, hrsg. von L.E. Gelin,
Almquist-Wiksell, Stockholm 1976

4. Aldrete, J.S., W.A. Sterling, B.M. Hathaway, J.M. Morgan,
A.G. Diethelm:
Gastrointestinal und Hepatic Complications Affecting
Patients with Renal Allografts.
Am. J. Surg. 129 (1975), 115

5. Altrogge, G., B. Grabensee, K. Hoffmann, T. Risler,
W. Wagner:
Nierentransplantation bei maligner Nephrosklerose.
Dtsch. med. Wschr. 102 (1977), 1843

6. Anderson, C.B., M.A. Groce, R. N. Mohapatra
J.E. Codd et al.:
Serum lactic dehydrogenase and irreversible renal allograft rejection.
Surgery 79 (1976), 161

7. Bach, J.F., M. Dardenne, C. Fournier:
In vitro evaluation of immunsuppressive drugs.
Nature 222 (1969), 698

8. Bach, J.F., M. Dardenne:
The Metabolism of Azathioprin in Renal Failure.
Transplantation 12 (1971), 253

9. Bach, F.H., M.L. Bach, P.M. Sondel:
Differential function of major histocompatibility complex antigens in T-Lymphocyte activation.
Nature 259 (1976), 273

10. Bakkaloglu, M., D.N.H. Hamilton, S.G. Macpherson,
J.D. Briggs:
Morbidity and mortality in renal transplant patients after incidental surgery.
Br. J. Surg. 65 (1978), 228

11. Belzer, F.O., H.A. Perkins, J.L. Fortmann, S.L. Kountz, O . Salvatierra, K.D. Cochrum, R. Payne:
Is HLA typing of clinical significance in cadaver renal transplantation?
Lancet 1 (1974), 774

12. Belzer, F.O., O. Salvatierra:
Renal Transplantation: Organ Procurement, Preservation, and Surgical Management.
In: The kidney, hrsg. von B.M. Brenner, F.C. Rector, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1976, S. 1796

13. Bennett, L.L., L. Simpson, J. Golden, T.L. Barker:
The primary site of inhibition by 6-mercaptopurine on the purine biosynthetic pathway in some tumors in vivo.
Cancer Res. 23 (1963), 1574

14. Berah, M., J. Hors, J. Dausset:
A study of HLA antigens in human organs.
Transplantation 9 (1970), 185

15. Blohmé, J.J.:
Gastroduodenal bleeding after renal transplantation.
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 29 (1975), 21

16. Bohle, A.:
Die Pathomorphologie der transplantierten Niere.
Klin. Wschr. 50 (1972), 636

17. Bravo, J.F., J.H. Herman und Ch. J. Smith:
Musculoskeletal disorders after renal homo transplantation. Aclinical and laboratory analysis of 60 cases.
Ann. intern. Med. 66 (1967), 282

18. Brendel, W., J. Seifert, J. Ring:
Die klinische Anwendung von Antilymphocytenglobulin (ALG).
Münch. med. Wschr. 117 (1975), 1361

19. Briggs, W.A., C.L. Hampers, J.P. Merill, E.B. Hager, R.E. Wilson, A.G. Birtch, J.E. Murray:
Aseptic necrosis in the femur after renal transplantation.
Ann. Surg. 175 (1972), 282

20. Brosig, W., R. Nagel:
Nierentransplantation.
Walter de Gruyter & Co., Berlin 1965

21. Brynger, H., H. Bitter-Suermann, H. Gäbel, J. Ahlmén, I. Blohmé, A. Gustafsson, L.E. Geblin: Complications After Renal Transplantation. In: Renal Transplantation, hrsg. von L.E. Gelin. Almquist-Wiksell, Stockholm 1976, S. 113

22. Calne, R.Y., J.E. Murray: Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome, 57 - 322. Surg. Forum 12 (1961), 118

23. Carpenter, C.B.: The Early Diagnosis of Renal Allograft Rejection in Man. Adv. Nephrol. 5 (1975), 229

24. Chatterjee, S.N., S.G.Massry, R.M. Friedler, et al.: The high incidence of persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Surg. Gynecol. Obstet. 143 (1976) 440

25. Chatterjee, S.N.: Manual of Renal Transplantation. Springer-Verlag, New York-Heidelberg-Berlin 1979

26. Chisholm, G.D., M. Papadimitriou, A.E. Kulatilake, R. Shackman: The diagnosis of rejection of renal allotransplants in man. Lancet 1 (1969), 904

27. Coburg, A.J., R. Pichlmayr: Ergebnisse und Probleme der Nierentransplantation. Med. klin. 73 (1978), 1534

28. Cochrum, K.C., O. Salvatierra, F.O. Belzer: Correlation Between MLC Stimulation and Graft Survival in Living Related and Cadaver Transplants. Ann. Surg. 180 (1974), 617

29. Collins, G.M., M. Bravo-Shugarman, P.I. Terasaki: Kidney preservation for transportation. Lancet 2 (1969), 1219

30. Dale, D.C., A.S. Fauci, S.M. Wolff: Alternate day prednisone: Leukocyte kinetics and suspectibility to infections. N. Engl. J. Med. 291 (1974), 1154

31. Dausset J., J. Hors, M. Busson, H. Festenstein, R.T.D. Oliver, J.A. Sachs, A.M.I. Paris: Serologically defined HLA antigens and long-term survival of cadaver kidney transplants: A joint analysis of 918 cases performed by France-Transplant and the London Transplant Group. N. Eng. J. Med. 290 (1974), 979

32. Davie, I.T.: Anesthesia in Renal Transplantation. In: Manual of Renal Transplantation, hrsg. von S.N. Chatterjee, Springer, New York 1979, S. 87

33. Diethelm, A.G., M.W. Hartley, J.S. Aldrette, W.A. Sterling, J.M. Morgan: Treatment of Accelerated Hypertension and End Stage Renal Failure By Bilateral Nephrectomy and Renal Transplantation. Surg. Gynecol. Obstet. 140 (1975), 161

34. Ditscherlein, G.: Pathohistologische Befunde in allotransplantierten Nieren. Zbl. allg. Pathol. u. Anat. 122 (1978), 48

35. Dixon, F.J., J.J. Mc Phaul, R.A. Learner: The contribution of kidney transplantation to the study of glomerulonephritis in renal transplants. Transpl. Proc. 1 (1969), 194

36. Dreikorn, K., L. Röhl: Die Behandlung der ferminalen Niereninsuffizienz durch Transplantation. Dtsch. med. Wschr. 99 (1974), 2043

37. Dreikorn, K.: Nierentransplantation. Klinikarzt 5, 10 (1976), 839

38. Dreikorn, K., E. Ritz, L. Röhl, V. Lenhard, H.J. Gurland: Nierentransplantation: Aktueller Stand, Fortschritte und Probleme. Deutsches Ärzteblatt 73 (1976), 3007

39. Eigler, J.: Die akute Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation. Med. Klin. 73 (1978), 1682

40. Eurotransplant Foundation Annual report 1977

41. Fauci, A.S., D.C. Dale:
The effect of hydrocorlisone on subpopulations of human Lymphocytes.
J. Clin. Invest. 53 (1976), 240

42. Festenstein, H., J.A. Sachs, A.M.I. Paris, G.D. Pegrum, J.F. Moorhead:
Influence of HLA matching and blood transfusion on outcome of 502 London Transplant Group renal-graft recipients.
Lancet 1 (1976) 157

43. Freeman, R.M., J.S. Thompson, R.J. Corry:
Effect of RBC Transfusion on Cadaver Renal Allograft Survival.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 13 (1977), 437

44. Gelin, L.E.:
Renal Transplantation.
Scand. J. Urol. Nephrol. Supplementum 38 1976

45. Gessler, U., H. Müller, W. Schulz:
Urämie.
In: Nierenkrankheiten, hrsg. von H. Sarre, Thieme, Stuttgart 1976, S. 200

46. Glassock, R.J., D. Feldman, E.S. Reynolds, G.J. Dammin, J.P. Merrill:
Recurrent glomerulonephritis in human renal isotransplants: a clinical and pathologic analysis.
Medicine 47 (1968), 411

47. Groth, C.G.:
Landmarks in Clinical Renal Transplantation.
Surg. Gynecol. Obstet. 134 (1972), 323

48. Gurland, H.J., F. P. Brunner, C. Chantler, C. Jakobs, et al.:
Combined Report On Regular Dialysis And Transplantation In Europe, VI, 1975.
Pitman Medical, London 1975

49. Halbfaß, H.J.:
Chirurgie der Nierentransplantation.
In: Nierenkrankheiten, hrsg. von H. Sarre, Thieme, Stuttgart 1976, S.640

50. Halbfaß, H.J., R. Jontofsohn, H. Wilms, F. Fertöszögi, L. Fiedler, V. Heinze, M. Strauch:
Komplikationen und Letalität nach Nierentransplantation.
Münch. med. Wschr. 119 (1977), 1011

51. Hamburger, J., J. Crosnier, J. Dormont, et al.:
Renal Transplantation Theory and Practice.
Williams-Wilkins, Baltimore, 1972

52. Hamburger, J., J. Crosnier, L.-H. Noël:
Recurrent Glomerulonephritis After Renal Transplantation.
Ann. Rev. Med. 29 (1978), 67

52.a) Hansen, H.E., P.E. Skov:
The Functional Pattern of the Transplanted Kidney during the First Year.
Acta Med. Scand. 200 (1976), 11

53. Harrington, K.D., W.R. Murray, S.L. Kountz, F.O. Belzer:
Avascular necrosis of bone after renal transplantation.
J. Bone Joint S. (Am.) 53 (1971), 203

54. Hartmann, H.G., F. Beersiek, F.W. Eigler, P. Merguet:
4 Jahre Essener Transplantationsprogramm.
Med. Welt 28 (1977), 105

55. Higgins, M.R., M. Grace, J.B. Dossetor:
Survival of patients treated for end-stage renal disease by dialysis and transplantation.
CMA journal 117 (1977), 880

56. Hume, D.M., H.J. Magee, H.M. Kaufmann, M.S. Rittenberg, G.R. Prout:
Renal homotransplantation in man in modified recipients
Amer. Surg. 158 (1963), 603

57. Hume, D.M., J.S. Wolf:
Abrogation of the immune response: Irradiation therapy and Lymphocyte depletion. Modification of renal homograft rejection by irradiation.
Transplantation 5 (1967), 859

58. Hume, D.M.:
Kidney transplantation.
In: F.T. Rapaport and J. Dausset, Human transplantation. Grune and Stratton, New York, 1968, p 110

59. Jakobs, C., F.P. Brunner, C. Chantler, R.A. Donckerwolcke, H.J. Gurland, R.A. Hathway, N.H. Selwood, A.J. Wing:
Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe 1976.
Proc. Europ. Dialysis and Transplant Ass. 14 (1977), 3

60. Jepson, J.H., N.K.M. De Leeuw, M.H. Gault, J.B. Dossetor, B. Manasc:
Characteristics of erythropoiesis following human renal homotransplantation.
Transpl. Proc. 3 (1971), 353

61. Jontofsohn, R., V. Heinze, H. Sarre, H. Böckle, V. Dietz:
Dialysetherapie der terminalen chronischen Niereninsuffizienz.
In: Nierenkrankheiten, hrsg. von H. Sarre, Thieme, Stuttgart 1976, S. 615

62. Kjellstrand, C.M., R.L. Simmons, T.J. Buselmeier, J.S. Najarian:
Recipient Selection, Medical management, and Dialysis.
In: J.S. Najarian, R.L. Simmons (Editors), Transplantation, 1972, p. 419

63. Kyriakides, G.J., R.L. Simmons, J.S. Najarian:
Wound infections in renal transplant wounds: pathogenic und prognostic factors.
Ann. Surg 186 (1975), 770

64. Laasonen, L.:
Isotope Nephrography In The Evaluation Of Renal Transplant Recipients.
Scand. J. Urol. Nephrol., Suppl. 29 (1975), 105

65. Laasonen, L.:
Prognostic Value of Angiography in Early Failure of Renal Transplants.
Acta Radiol (Diagn) 18 (1977), 305

66. Lance, E.M., P.B. Medawar, R.H. Taub:
Antilymphocyte serum.
Advanc. Immunology 17 (1973), 1

67. Lange, H.:
Die geringe Transplantationsfrequenz mutmaßliche Ursachen und mögliche Abhilfen.
Med. Klin. 73 (1978), 1675

68. Laragh, J.H., L. Baer, H.R. Brunner, F.R. Bühler, J.E. Sealey, E.D. Vaughan:
Renin, Angiotensin and Aldosteron system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease.
Amer. J. Med. 52 (1972), 633

69. Largiadèr, F.:
10 Jahre Nierentransplantation: Eigene Erfahrungen.
Zbl. Chir. 101 (1976), 1063

70. Leadbetter, G.W., A.P. Monaco, P.S. Russel:
A technique for reconstruction of the urinary tract in renal transplantation.
Surg. Gynec. Obstet 123 (1966), 839

71. Leapman, S.B., B.A. Vidne, K.M. Butt et al.:
Elective and emergency surgery in renal transplant patients.
Ann. Surg. 183 (1976), 266

72. Lee, H.M., G.E. Madge, G. Mendez-Picon, S.N. Chatterjee:
Surgical Complications in Renal Transplant Recipients.
Surg. Clin. North. Am. 58 (1978), 285

73. Lenhard, V., K. Resch. K. Dreikorn, E. Ritz:
Neuere Vorstellungen zu den Mechanismen der Abstoßungsreaktion.
Klin. Wschr. 56 (1978), 51

74. Linder, M.M., J.F. Bußmann, W. Kösters, R. Rethel:
Prophylaktische Magenoperationen vor Nierentransplantation.
Fortschr. Med. 95 (1977), 2583

75. Lytton, B., F.O. Finkelstein, M. Schiff, H.R. Black:
Influence of Rejection on Graft Survival After Renal Transplantation.
J. Urol. 116 (1976), 300

76. Matas, A.J., R.L. Simmons, F.C. Goetz, C.M. Kjellstrand et al.:
Hyperglycemic pseudorejection in the diabetic transplant patient.
Surgery 79 (1976), 132

77. Matas, A.J., R.L. Simmons, C.M. Kjellstrand, J.S. Najarian:
Pseudorejection: Factors Mimicking Rejection in Renal Allograft Recipients.
Ann. Surg. 186 (1977), 51

78. Matas, A.J., R.L. Simmons, C.M. Kjellstrand, D.S. Fryd, J.S. Najarian:
When Should the Third Renal Transplant Rejection Episode be Treated?
Ann. Surg. 186 (1977), 104

79. Merril, J.P.:
Analyse des résultats actuels et perspectives d'avenir.
Actualités Nephrologiques de l'Hopital Necker.
Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1969, p. 51

80. Merrill, J.P.:
Diagnosis and Management of Rejection in Allografted Kidneys.
Transplantation Proceedings 3 (1971), 287

81. Merril, J.P.:
Present status of kidney transplantation.
Disease-a-Month 1974, S. 3

82. Moore, T.C., T.V. Berne, T.S. English:
Acelerated rejection of 36 immediate post-transplant functioning machine-preserved human cadaveric kidneys.
Surgery 75 (1974), 206

83. Morris, P.J., R.V.S. Yadav, P. Kincaid- Smith, et al.:
Renal artery stenosis in renal transplantation.
Med. J. Aust. 1 (1971), 1255

84. Morris, P.J., J.R. Batchelor, H. Festenstein:
Matching For HLA In Transplantation.
Br. Med. Bull. 34 (1978), 259

85. Murray, J.E. N.L. Tilney, R.E. Wilson:
Renal Transplantation: A Twenty-five Year Experience.
Ann. Surg. 184 (1976), 565

86. Mussche, M.M., S.M.G. Ringoir, N.N. Lameire:
High Intravenous Doses of Methylprednisolone for Acute Cadaveric Renal Allograft Rejection.
Nephron 16 (1976), 287

87. Najarian, J., R.L. Simmons, R.M. Condie et al.:
Seven years expierence with antilymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors.
Ann. Surg. 184 (1976), 352

88. Najarian, J.S., Howard, R.J., J.E. Foker, R.L. Simmons:
Renal Transplantation: Criteria for Selection and Evaluation of Patients and Immunological Aspects of Transplantation.
In: The kidney, hrsg. von B.M. Brenner, F.C. Rector.
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1976, S. 1745

89. Oliver, R.T.D., J.A. Sachs, H. Festenstein, et. al.:
Influenze of HLA matching, antigenic strength and immune responsiveness on outcome of 349 cadaver renal grafts.
Lancet 1 (1972), 1381

90. Opelz, G., D.P.S. Sengar, M.R. Mickey, P.I. Terasaki:
Effekt of blood transfusions on subsequent kidney transplants.
Transplant Proc. 5 (1973), 253

91. Opelz, G., P.I. Terasaki:
HLA matching and cadaver kidney transplant survival in North America:
influence of center variation and presensitation.
Transplantation. 23 (1977), 490

92. Opelz, G., P.I. Terasaki:
Improvement of Kidney-Graft Survival With Increased Numbers of Blood Transfusions.
N. Engl. J. Med. 299 (1978), 799

93. Opelz, G.:
Transplant Histocompatibility.
In: Manual of Renal Transplantation, hrgs. von S.N. Chatterjee, Springer, 1979

94. Palmer, J.M., S.N. Chatterjee:
Urologic Complications in Renal Transplantation.
Surg. Clin. North Am. 58 (1978), 305

95. Perkins, H.A., O. Salvatierra:
Correlation of renal allograft survival with previous blood transfusions.
Transplant Proc. (Supp.) 9 (1977), 209

96. Petritsch, P.H.:
Pathophysiologie der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie und Maßnahmen zu deren Verhinderung.
Urol. int. 31 (1976), 428

97. Pflüger, H., H. Heidler, F. Piza, O. Wagner, P.Schmidt, A. Wolf:
Spätergebnisse an den ableitenden Harnwegen nach Nierentransplantation.
aktuelle Urologie 9 (1978), 81

98. Pichlmayr, R., W. Land, E. Wagner, J. Seifert, A. Fateh-Moghadam, M. Eulitz, W. Brendel:
Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Spezifität von Antilymphocytenseren und ihrer Verträglichkeit.
Klin. Wschr. 47 (1968), 628

99. Rai, G.S., R. Wilkinson, R.W. Elliot, P.R. Uldall, R.M.L. Taylor:
The effect of recurrent early homograft rejection on subsequent patient and renal graft survival.
Clin. Nephrol. 6 (1976), 375

100. Rasmussen, K., J. Christiansen, O. Vagn Nielsen, A. Mc Nair, M.B. Sörensen:
Gastroduodenal ulcer in kidney-transplantat patients receiving immunsuppressive treatment.
Acta chir. Scand. 141 (1975), 61

101. Rowlands, D.T., G.S. Hill, C.M. Zmijewski:
The Pathology of Renal Homograft Rejection.
Am. J. Pathol. 85 (1976), 775

102. Ruiz, J.O., R.L. Simmons, C.O. Callendar et al.:
Steroid diabetes in renal transplant recipients.
Surgery 73 (1973), 759

103. Salvatierra, O., S.L. Kountz, F.O. Belzer:
Prevention of ureteral fistula after renal transplantation.
J. Urol. 112 (1974), 45

104. Salvatierra, O., D. Potter, K.C. Cochrum, W.J.C. Amend, et al.:
Improved patient survival in renal transplantation.
Surgery 79 (1976), 166

105. Salvatierra, O., N.J. Feduska, K.C. Cochrum, J.S. Najarian, S.L. Kountz, F.O. Belzer:
The Impact of 1000 Renal Transplants at One Center.
Ann. Surg. 186 (1977), 424

106. Santos, G.W.:
Chemical Immunsuppression.
In: Transplantation, ed. by J.S. Najarian, R.L. Simmons, Urban-Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1972

107. Schuhmann, G.B., R.L. Burleson, J.B. Henry, D.B. Jones:
Urinary Cytodiagnosis of Acute Renal Allograft Rejection Using the Cytocentrifuge.
A.J.C.P. 67 (1977), 134

108. Schulz, W., S. Chlepas, R. Heidler, R. Pilgrim, D. Seybold, A. Sigel, U. Gessler:
Nierentransplantation aus nephrologisch-urologischer Sicht - Ergebnisse und Probleme.
Fortschr. Med. 95 (1977), 2766

109. Schulz, W., S. Chlepas, R. Heidler, R. Pilgrim, D. Seybold, A. Sigel, U. Gessler:
Nierentransplantation aus nephrologisch-urologischer Sicht - Ergebnisse und Probleme.
Fortschr. Med. 95 (1977), 2813

110. Schwartz, R., W. Dameskek:
Drug Induced Immunological Tolerance.
Nature 183 (1959), 1682

111. Seim, S.K., K.E. Maisel, F.K. Merkel:
The Effect of Length of Preservation on Renal Transplant Survival.
Surg. Gynecol. Obstet. 145 (1977), 709

112. Simmons, R.L., C.M. Kjellstrand, J.S. Najarian:
Technique, Complications, and Results.
In: Transplantation, hrsg. von J.S. Najarian, R.L. Simmons. Urban-Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1972

113. Solheim, B.G., T.E. Engebretsen, A. Flatmark, J. Jervell, E. Enger, E. Thorsby:
The influence of HLA-A, -B, -C and -D matching on kidney graft survival.
Scand. J. Urol. Nephrol. (Suppl.) 42 (1977), 28

114. Starzl, T.E., T.L. Marchioro, D.J. Rowland:
Chronic survival after human renal transplantation.
Ann. Surg. 162 (1965), 749

115. Stuart, F.P., J.T. Mckearn, F.W. Fitch:
Immunological enhancement of renal allograft by antireceptor antibody.
Surgery 80 (1976), 130

116. Thier, S.O., L.W. Henderson, R.K. Root:
Renal Transplantation: Medical Management of the Transplant Recipient.
In: The kidney, hrsg. von B.M. Brenner, F.C. Rector, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1976, S. 1819

117. Ullmann,E.:
Tissue and organ transplantation.
Ann. Surg. 60 (1914), 195

118. Van Es, A.A., R.L. Marquet, J.J. van Rood, M.W. Kalff, H. Balner:
Blood-transfusions induce prolonged kidney allograft survival in rhesus monkeys.
Lancet 1 (1977), 506

119. Van Hoff, J.P., M.W. Kalff, A.E. Van Poelgeest, G.G. Persijn, J.J. Van Rood:
Blood transfusions and kidney transplantation.
Transplantation 22 (1976), 306

120. Vertes, V., J.L. Cangiano, L.B. Berman et al.:
Hypertension in end stage renal disease.
New Engl. J. Med. 280 (1969), 978

121. Vincenti, F., R.M. Duca, W. Amend, H.A. Perkins, K.C. Cochrum, N.J. Feduska, O. Salvatierra:
Immunologie Factors Determining Survival of Cadaver-Kidney Transplants.
N. Engl. J. Med. 299 (1978), 793

122. Von der Mühlen, J.P.:
Zweiteingriffe Nach Nierentransplantationen.
H. Fuck-Verlag, Koblenz 1975

123. W.H.O. Nomenclature Committee:
Nomenclature for factors of the HLA-system.
WHO-Bulletin 39 (1968), 483

124. Wibell, L., L. Frödin, H. Lodin, H. Wicklund:
Gamma-Camera Scintigraphy and Renal Angiography After Transplantation.
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 29 (1975), 95

125. Wing, A.J., F.P. Brunner, H. Brynger, C. Chantler et al.:
Combined Report On Regular Dialysis And Transplantation In Europe, VIII, 1977.
Pitman Medical, 1977

126. Zarday, Z., J.F. Frank, M.L. Gliemann, R. Sobermann:
Irreversible Liver damage after azathioprine,
J. Amer. med. Ass. 222 (1972), 690

127. Zühlke, V., G. Hermann:
Immunologische Untersuchungen der Proteinurie während Abstoßungskrisen nach allogenen Nierentransplantationen beim Menschen.
Klin. Wschr. 48 (1970), 201

Herrn Prof. Dr. med. B. Grabensee danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Hilfe bei der Durchsicht der Arbeit,
Herrn Dr. med. G. Altrogge für seine Beratung und ständige Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 28. November 1955 wurde ich als Sohn des Schlossers Peter Hoetz und seiner Ehefrau Maria, geborene Muckel, in Erkelenz-Houverath geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1962 bis 1966, anschließend das Jungengymnasium in Erkelenz, wo ich am 10. Juni 1974 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur leistete ich bis zum März 1975 meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Das Studium der Medizin begann ich im SS 1975 an der Universität Düsseldorf. Am 25. März 1977 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 31. März 1978 legte ich dort den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.